

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092174 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.01.15(51) Int. Cl. A61K 31/454 (2006.01)  
A61K 31/496 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2019.03.14

## (54) ИНГИБИТОРЫ YAP1, КОТОРЫЕ НАЦЕЛЕНЫ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ YAP1 С OCT4

(31) 62/643,032

(32) 2018.03.14

(33) US

(86) PCT/US2019/022337

(87) WO 2019/178401 2019.09.19

(71) Заявитель:

Х. ЛИ МОФФИТТ КЭНСЕР СЕНТЕР  
ЭНД РИСЕРЧ ИНСТИТЮТ, ИНК.  
(US)

(72) Изобретатель:

Челлаппан Срикумар, Лоуренс  
Николас Дж., Мудиянселаге Суджеева  
Ранатунга Махантхе (US)

(74) Представитель:

Фелицына С.Б. (RU)

(57) Связывание коактиватора транскрипции YAP1 с фактором транскрипции Oct4 индуцирует Sox2, который является фактором транскрипции, необходимым для самообновления стволовоподобных клеток при немелкоклеточном раке легкого. Домен WW YAP1 связывается с мотивом PpXU Oct4, вызывая Sox2. Доставка пептида, соответствующего домену WW, могла бы предотвратить индукцию Sox2 и стволовость. Точно так же пептиды и миметики мотива PpXU будут способны ингибировать стволовость. Раскрыты соединения, которые влияют на взаимодействие YAP1: Oct4.

Структура	ИД	% ингибирующая in vitro в анализе связывания при 1 мкМ	% ингибирующая in vitro в анализе связывания при 5 мкМ	Значение IC <sub>50</sub> (мкМ)	% ингибирующая in vitro анализе связывания при 5 мкМ	Ингибирующее действие в фераз Sox2 (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> в клетках A549 (KRAS mut, EGFR wt)	Значение IC <sub>50</sub> в клетках H1650 (KRAS mut, EGFR wt)	% ингибирующая in vitro экспрессии Sox2
	SR3-027	66,7	69,6		74,67	3,59	нд	39,34	
	SR4-172	-	110,4	38,4	25,98				
	SR4-173	-1,5	14,9		80,68				
	SR4-174	14,7	-9,1		11,57				
	SR4-175	-6,4	44,9		61,46				
	SR4-176	-1,9	42,5		72,71				
	SR4-177	33,9	36,4		66,70				
	SR4-179	33,9	59,0		60,48				

A1

202092174

202092174

A1

## ИНГИБИТОРЫ YAP1, КОТОРЫЕ НАЦЕЛЕНЫ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ YAP1 С OCT4

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США №62/643 032, поданной 14 марта 2018 г., которая включена в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Уровень техники

Рак легких является основной причиной смертности вследствие рака в Соединенных Штатах (Siegel R, et al. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63(1):11-30), причем большая часть этого (85%) является результатом немелкоклеточного рака легкого (NSCLC). Пациенты с ранней стадией заболевания лечатся хирургическим путем, но у 30-60% будут развиваться рецидивирующие опухоли, что приводит к летальному исходу (Demicheli R, et al. Recurrence dynamics does not depend on the recurrence site. *Breast Cancer Res.* 2008;10(5):R83; Demicheli R, et al. Recurrence dynamics for non-small-cell lung cancer: effect of surgery on the development of metastases. *J Thorac Oncol.* 2012;7(4):723-30; Senthil S, et al. Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: aAp retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):802-9). Хотя химиотерапевтические агенты, такие как гемцитабин, соединения платины и таксаны, в ограниченной степени улучшают выживаемость, общая выживаемость остается низкой из-за рецидива более агрессивных, устойчивых к лекарствам опухолей (Seve P, et al. Chemoresistance in non-small cell lung cancer. *Curr Med Chem Anticancer Agents.* 2005;5(1):73-88; Lara PN, Jr., et al. Non-small-cell lung cancer progression after first-line chemotherapy. *Curr Treat Options Oncol.* 2002;3(1):53-8). Даже у пациентов с мутациями EGFR, которые хорошо реагируют на ингибиторы EGFR, такие как эрлотиниб, со временем развивается резистентность и заболевание (Brugger W, et al. EGFR-TKI resistant non-small cell lung cancer (NSCLC): new developments and implications for future treatment. *Lung Cancer.* 2012;77(1):2-8). Было выдвинуто предположение, что иницирующие опухоль клетки или раковые стволовые клетки могут способствовать инициации, прогрессированию, метастазированию и рецидиву опухолей (Patel P, et al. Cancer stem cells, tumor dormancy, and metastasis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:125; Allan AL, et al. Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast Dis.* 2006;26:87-98; Giacotti FG. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation. *Cell.* 2013;155(4):750-64; Lee N, et al. Melanoma stem cells and metastasis: mimicking hematopoietic cell trafficking? *Lab Invest.*

2014;94(1):13-30) и эта идея набирает обороты на арене рака легких (Peacock CD, et al. Cancer stem cells and the ontogeny of lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(17):2883-9; Singh S, et al. Lung cancer stem cells: Molecular features and therapeutic targets. *Mol Aspects Med*. 2013. Epub 2013/09/11. doi: 10.1016/j.mam.2013.08.003; Koren A, et al. Lung cancer stem cells: a biological and clinical perspective. *Cell Oncol (Dordr)*. 2013;36(4):265-75; Lundin A, et al. Lung cancer stem cells: progress and prospects. *Cancer Lett*. 2013;338(1):89-93; Morrison BJ, et al. Lung cancer-initiating cells: a novel target for cancer therapy. *Target Oncol*. 2013;8(3):159-72; Leeman KT, et al. Lung stem and progenitor cells in tissue homeostasis and disease. *Curr Top Dev Biol*. 2014;107:207-33; Sutherland KD, et al. Multiple cells-of-origin of mutant K-Ras-induced mouse lung adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. Epub 2014/03/04; Wang J, et al. Lung Cancer Stem Cells and Implications for Future Therapeutics. *Cell Biochem Biophys*. 2014. Epub 2014/02/20. doi: 10.1007/s12013-014-9844-4; Lau AN, et al. Tumor-propagating cells and Yap/Taz activity contribute to lung tumor progression and metastasis. *Embo J*. 2014;33(5):468-81). В этом контексте наши исследования показали, что онкогенный компонент сигнального пути Hippo, YAP1, способствует самообновлению и васкулярной мимикрии стволовидных клеток.

Классический сигнальный каскад Hippo приводит к активации киназ Lats1/2 и Mst1/2, которые фосфорилируют YAP1 или его ортолог TAZ, что приводит к их цитоплазматической секвестрации и/или деградации (Yu FX, et al. The Hippo pathway: regulators and regulations. *Genes Dev*. 2013;27(4):355-71; Zhao B, et al. The Hippo pathway in organ size control, tissue regeneration and stem cell self-renewal. *Nat Cell Biol*. 2011;13(8):877-83). Инактивация пути Hippo приводит к активации и ядерной транслокации YAP1, где он ассоциирует, главным образом, с факторами транскрипции семейства TEAD, способствуя пролиферации клеток (Mizuno T, et al. YAP induces malignant mesothelioma cell proliferation by upregulating transcription of cell cycle-promoting genes. *Oncogene*. 2012;31(49):5117-22; Mao B, et al. SIRT1 regulates YAP2-mediated cell proliferation and chemoresistance in hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2013. Epub 2013/04/02. doi: 10.1038/onc.2013.88). Уровни YAP1 повышены при разных типах опухолей, и было обнаружено, что YAP1 способствует возникновению и прогрессированию множества раковых заболеваний, включая рак поджелудочной железы и легких. YAP1 может физически взаимодействовать с дополнительными факторами транскрипции, способствуя пролиферации клеток, ангиогенезу и метастазированию рака. В этом контексте наши исследования показали, что YAP1 физически взаимодействует с фактором транскрипции Oct4, индуцируя другой фактор транскрипции эмбриональных стволовых клеток, Sox2. Это взаимодействие происходило через домен WW YAP1 и мотив PPxY от Oct4. Мы обнаружили, что

нарушение взаимодействия Oct4-YAP1 может предотвратить самообновление подобных стволовым клеткам «боковой популяции» из клеточных линий рака легкого и может предотвратить васкулярную мимикрию. Таким образом, необходимы композиции и способы, которые нарушают взаимодействие Oct4-YAP1, которые будут оказывать противораковое действие, поскольку такие агенты будут предотвращать самообновление, пролиферацию клеток и потенциально ангиогенез. Композиции и способы, раскрытые в данном документе, удовлетворяют этим и другим потребностям.

#### Сущность изобретения

В соответствии с целями раскрытых материалов и способов, как это воплощено и широко описано в настоящем документе, раскрытый объект изобретения, в одном аспекте, относится к соединениям, композициям и способам получения и использования соединений и композиций. В конкретных аспектах раскрытый объект изобретения относится к терапии рака и противораковым соединениям. Более конкретно, предмет изобретения, раскрытый в данном документе, относится к ингибиторам YAP1.

Дополнительные преимущества будут изложены частично в последующем описании и частично будут очевидны из описания или могут быть изучены на практике из аспектов, описанных ниже. Преимущества, описанные ниже, будут реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что и предшествующее общее описание, и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными и не являются ограничительными.

#### Краткое описание графических материалов

Прилагаемые фигуры, которые включены в данное описание и составляют его часть, иллюстрируют несколько аспектов изобретения, описанных ниже.

Фиг. 1 представляет собой таблицу описанных здесь соединений.

#### Подробное описание сущности изобретения

Материалы, соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть более легко поняты со ссылкой на следующее подробное описание конкретных аспектов описанного объекта изобретения и включенных в описание примеров.

Перед раскрытием и описанием данных материалов, соединений, композиций и способов следует обратить внимание, что аспекты, описанные ниже, не ограничиваются конкретными методами синтеза или конкретными реагентами, поэтому они могут, разумеется, варьироваться. Также понятно, что использованная в данном документе терминология предназначена исключительно для описания конкретных аспектов и не

предназначена для ограничения объема описания.

Кроме того, в этом описании приводятся ссылки на разнообразные публикации. Описание этих публикаций в полном объеме включено посредством ссылки в эту заявку, чтобы более полно описать уровень техники, к которому относится объект данного изобретения. Описанные ссылки также отдельно и конкретно включены в данное описание посредством ссылки на материал, содержащийся в них, который обсуждается в предложении, в котором приводится ссылка.

#### Общие определения

В этом описании и в последующих пунктах формулы изобретения будет приведена ссылка на ряд терминов, которые должны быть определены как имеющие следующие значения.

Во всем описании и формуле изобретения слово «содержать, включать в себя» и другие формы слов, такие как «содержащий, включающий в себя» и «содержит, включает в себя», означает включение, но не ограничивается ими и не предназначено для исключения, например, других добавок, компонентов, целых чисел или этапов.

В контексте описания и приложенной формулы изобретения, формы единственного числа включают в себя соответствующие формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное. Так, например, ссылка на «композицию» включает смеси двух или более таких композиций, ссылка на «ингибитор» включает смеси двух или более таких ингибиторов и тому подобное.

«Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает в себя случаи, когда происходит событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит.

Несмотря на то, что численные диапазоны и параметры, изложенные в широком объеме данного описания, являются приблизительными, изложенные в конкретных примерах численные значения указаны настолько точно, насколько это возможно. Любое числовое значение, однако, по своей сути содержит определенные ошибки, неизбежно возникающие в результате стандартного отклонения, обнаруженного при соответствующих экспериментальных измерениях. Кроме того, когда в данном документе указаны числовые диапазоны различной области действия, предполагается, что может быть использована любая комбинация этих значений, включая приведенные значения. Более того, диапазоны могут быть выражены в данном документе как «около» одного конкретного значения и/или «около» другого конкретного значения. Когда выражен такой диапазон, другой аспект включает в себя от одного конкретного значения и/или до

другого конкретного значения. Аналогичным образом, когда значения выражаются в виде приближений с использованием предшествующего «около», следует понимать, что конкретное значение образует другой аспект. Далее будет понятно, что конечные точки каждого из диапазонов значимы как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Если не указано иное, термин «около» означает в пределах 5% (например, в пределах 2% или 1%) от конкретного значения, измененного термином «около».

Под «уменьшением» или другими формами этого слова, такими как «уменьшающий» или «уменьшение», подразумевается понижение события или характеристики (например, роста опухоли, метастаз). Понятно, что это, как правило, относится к некоторому стандарту или ожидаемому значению, другими словами оно относительно, но не всегда необходимо ссылаться на стандартное или относительное значение. Например, «уменьшение роста опухоли» означает уменьшение количества опухолевых клеток по сравнению со стандартом или контролем.

«Предотвращать» или другие формы этого слова, такие как «предотвращающий» или «предотвращение», предназначено для остановки определенного события или характеристики, для стабилизации или замедления развития или прогрессирования конкретного события или характеристики или для сведения к минимуму вероятности того, что произойдет конкретное событие или возникнет характеристика. Предотвращение не требует сравнения с контролем, поскольку оно, как правило, более абсолютное, чем, например, уменьшение. В контексте данного документа, нечто может быть уменьшено, но не предотвращено, но нечто, что можно уменьшить, также может быть предотвращено. Аналогично, нечто может быть предотвращено, но не уменьшено, но нечто, что можно предотвратить, также может быть уменьшено. Понятно, что там, где используется уменьшение или предотвращение, если специально не указано иное, также прямо предписано использование другого слова.

В контексте данного документа термин «лечение» относится к получению благоприятных или желаемых клинических результатов. Благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются ими, любое одно или более из следующих: облегчение одного или более симптомов (таких как рост опухоли или метастаз), уменьшение распространения рака, стабилизированное (то есть не ухудшающееся) состояние рака, задержку распространения (например, метастаз) рака, задержку появления или рецидива рака, задержку или замедление прогрессирования рака, улучшение ракового состояния и ремиссию (будь то частичную или полную).

Термин «пациент» предпочтительно относится к человеку, нуждающемуся в

лечении противораковым средством или к лечению с любой целью, и более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении для лечения рака, или предракового состояния или очага. Однако термин «пациент» также может относиться к животным, не относящимся к человеку, предпочтительно, среди прочих, к млекопитающим, таким как собаки, кошки, лошади, коровы, свиньи, овцы и нечеловеческие приматы, которые нуждаются в лечении противораковым средством или другом лечении.

Понятно, что во всем объеме этого описания идентификаторы «первый» и «второй» используются исключительно для того, чтобы помочь различать различные компоненты и этапы описанного объекта изобретения. Идентификаторы «первый» и «второй» не предназначены для обозначения какого-либо конкретного порядка, количества, предпочтения или важности для компонентов или этапов, видоизмененных этими терминами.

#### Химические определения

В контексте данного документа термин «композиция» предназначен для охвата продукта, содержащего указанные компоненты в указанных количествах, а также любого продукта, который прямо или косвенно получается из комбинации указанных компонентов в указанных количествах.

Ссылки в описании и заключительной формуле изобретения на массовые доли конкретного элемента или компонента в композиции означают массовое соотношение между элементом или компонентом и любыми другими элементами или компонентами в композиции или изделии, для которых выражена массовая доля. Таким образом, в смеси, содержащей 2 массовые доли компонента X и 5 массовых долей компонента Y, X и Y присутствуют в массовом отношении 2:5 и присутствуют в таком отношении независимо от того, содержатся ли дополнительные компоненты в смеси.

Массовая доля (% мас.) компонента, если специально не указано обратное, основана на общей массе состава или композиции, в которую включен компонент.

В контексте данного документа термин «замещенный» предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, а также ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные примеры заместителей включают, например, описанные ниже. Допустимые заместители могут являться одним или более и одинаковыми или различными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего описания гетероатомы, такие как азот, могут иметь

водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентностям гетероатомов. Данное описание не предназначено для того, чтобы оно каким-либо образом ограничивалось допустимыми заместителями органических соединений. Кроме того, термины «замещение» или «замещенный» включают в себя подразумеваемую оговорку о том, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, например, к соединению, которое спонтанно не претерпевает превращение, такое как перегруппировка, циклизация, отщепление и т.д.

Используемый в данном документе термин «алифатическая» относится к неароматической углеводородной группе и включает разветвленные и неразветвленные алкильные, алкенильные или алкинильные группы.

Используемый в данном документе термин «алкил» представляет собой разветвленную или неразветвленную насыщенную углеводородную группу с 1-24 атомами углерода, такую как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, додецил, тетрадецил, гексадецил, эйкозил, тетракозил и тому подобное. Алкильная группа также может быть замещенной или незамещенной. Алкильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как алкильная, галогенированная алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амина, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидроксидная, кетоновая, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано ниже.

Символы  $A^n$  используются здесь как просто общий заместитель в определениях ниже.

Используемый в данном документе термин «алкокси» представляет собой алкильную группу, связанную через одну концевую эфирную связь; то есть «алкокси» группа может быть определена как  $-OA^1$ , где  $A^1$  является алкилом, как определено выше.

Используемый в данном документе термин «алкенил» представляет собой углеводородную группу с от 2 до 24 атомов углерода, имеющую структурную формулу, содержащую, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод. Предполагается, что асимметричные структуры, такие как  $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ , включают как *E*, так и *Z* изомеры. Это может быть предположено в структурных формулах, в которых присутствует асимметрический алкен, или это может быть явно обозначено символом связи  $C=C$ . Алкенильная группа может быть замещена одной или более группами,

включая, но не ограничиваясь такими как, алкильная, галогенированная алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амина, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидрокси, кетоновая, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано ниже.

Используемый в данном документе термин «алкинил» представляет собой углеводородную группу с 2-24 атомами углерода, имеющую структурную формулу, содержащую, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод. Алкинильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как, алкильная, галогенированная алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амина, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидрокси, кетоновая, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано ниже.

Используемый в данном документе термин «арил» означает группу, которая содержит любую ароматическую группу на основе углерода, включая, но не ограничиваясь такими как, бензольная, нафталиновая, фенильная, бифенильная, феноксibenзольная и тому подобные. Термин «гетероарил» определяется как группа, которая содержит ароматическую группу, которая имеет по меньшей мере один гетероатом, включенный в кольцо ароматической группы. Примеры гетероатомов включают, но не ограничиваются ими, азот, кислород, серу и фосфор. Термин «не гетероарил», который включен в термин «арил», определяет группу, которая содержит ароматическую группу, которая не содержит гетероатом. Арильная и гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной. Арильная и гетероарильная группа может быть замещена одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как, алкильная, галогенированная алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амина, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидрокси, кетоновая, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано здесь. Термин «биарил» представляет собой особый тип арильной группы и включен в определение арила. Биарил относится к двум арильным группам, которые связаны вместе посредством конденсированной кольцевой структуры, как в нафталине, или присоединены посредством одной или нескольких углерод-углеродных связей, как в бифениле.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» представляет собой неароматическое кольцо на основе углерода, состоящее по меньшей мере из трех атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются такими как

циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.д. Термин «гетероциклоалкил» представляет собой циклоалкильную группу, как определено выше, где, по меньшей мере, один из атомов углерода кольца замещен гетероатомом таким как, но не ограничиваясь этим, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещены одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амино, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидроксидная, кетоновая, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано здесь.

Используемый в данном документе термин «циклоалкенил» представляет собой неароматическое кольцо на основе углерода, состоящее по меньшей мере из трех атомов углерода и содержащее по меньшей мере одну двойную связь, то есть  $C=C$ . Примеры циклоалкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил и тому подобное. Термин «гетероциклоалкенил» представляет собой тип циклоалкенильной группы, как определено выше, где, по меньшей мере, один из атомов углерода кольца замещен гетероатомом, таким как, но не ограничиваясь этим, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещены одной или более группами, включая, но не ограничиваясь такими как алкильная, алкокси, алкенильная, алкинильная, арильная, гетероарильная, альдегидная, амино, карбоновая кислота, сложный эфир, эфир, галогенидная, гидроксидная, кетоновая, нитро, силильная, сульфо-оксо, сульфонильная, сульфоновая, сульфоксидная или тиольная, как описано здесь.

Термин «циклическая группа» используется здесь для обозначения арильных групп, неарильных групп (то есть, циклоалкильных, гетероциклоалкильных, циклоалкенильных и гетероциклоалкенильных групп) или обоих. Циклические группы имеют одну или несколько кольцевых систем, которые могут быть замещенными или незамещенными. Циклическая группа может содержать одну или несколько арильных групп, одну или несколько неарильных групп или одну или несколько арильных групп и одну или несколько неарильных групп.

Используемый в данном документе термин «альдегид» представлен формулой - $C(O)H$ . Во всем описании « $C(O)$ » является сокращенным обозначением для  $C=O$ .

Используемые здесь термины «амин» или «амино» представлены формулой

$NA^1A^2A^3$ , где  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  могут независимо обозначать водород, алкильную, галогенированную алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, описанную выше.

Используемый в данном документе термин «карбоновая кислота» представлен формулой  $—C(O)OH$ . Используемый в данном документе термин «карбоксилат» представлен формулой  $—C(O)O^-$ .

Используемый в данном документе термин «сложный эфир» представлен формулой  $—OC(O)A^1$  или  $—C(O)OA^1$ , где  $A^1$  может представлять собой алкильную, галогенированную алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, описанную выше.

Используемый в данном документе термин «эфир» представлен формулой  $A^1OA^2$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо представлять собой алкильную, галогенированную алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, описанную выше.

Используемый в данном документе термин «кетон» представлен формулой  $A^1C(O)A^2$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо представлять собой алкильную, галогенированную алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную, гетероарильную, циклоалкильную, циклоалкенильную, гетероциклоалкильную или гетероциклоалкенильную группу, описанную выше.

Используемый в данном документе термин «галогенид» относится к галогенам фтора, хлора, брома и иода.

Используемый в данном документе термин «гидроксил» представлен формулой  $—OH$ .

Используемый в данном документе термин «нитро» представлен формулой  $—NO_2$ .

Используемый в данном документе термин «циано» представлен формулой  $—CN$

Используемый в данном документе термин «азидо» представлен формулой  $—N_3$ .

Термин «сульфонил» используется в данном документе для обозначения сульфоксогруппы, представленной формулой  $-S(O)_2A^1$ , где  $A^1$  может быть водородом, алкильной, галогенированной алкильной, алкенильной, алкинильной, арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой, описанной выше.

Используемый в данном документе термин «сульфониламино» или «сульфонамид»

представлен формулой  $-S(O)_2NH_2$ .

Используемый в данном документе термин «тиол» представлен формулой  $-SH$ .

Следует понимать, что представленные здесь соединения могут содержать хиральные центры. Такие хиральные центры могут иметь (*R*-) или (*S*-) конфигурацию. Представленные здесь соединения могут быть либо энантиомерно чистыми, либо диастереомерными или энантиомерными смесями. Следует понимать, что хиральные центры соединений, представленные в настоящем документе, могут подвергаться эпимеризации *in vivo*. Таким образом, специалист в данной области поймет, что введение соединения в его (*R*-) форме эквивалентно для соединений, которые подвергаются эпимеризации *in vivo*, введению соединения в его (*S*-) форме.

Используемый в данном документе термин «практически чистый» означает достаточно однородный, чтобы казаться свободным от легко обнаруживаемых примесей, что определяется стандартными методами анализа, такими как тонкослойная хроматография (ТСХ), ядерный магнитный резонанс (ЯМР), гель-электрофорез, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) и масс-спектрометрия (МС), газохроматографическая масс-спектрометрия (ГХ-МС) и тому подобное, используемые специалистами в данной области для оценки такой чистоты, или достаточно чистые, чтобы дальнейшая очистка не обнаруживала видимых изменений физических и химических свойств, таких как ферментативная и биологическая активность вещества. Как традиционные, так и современные способы очистки соединений для получения по существу химически чистых соединений известны специалистам в данной области. Однако, по существу химически чистое соединение может представлять собой смесь стереоизомеров.

Если не указано иное, формула с химическими связями, показанными только в виде сплошных линий, а не в виде клиньев или пунктирных линий, рассматривает каждый возможный изомер, например, каждый энантиомер, диастереомер и мезосоединение, а также смесь изомеров, таких как рацемическая или скалемическая смесь.

«Фармацевтически приемлемый» компонент представляет собой компонент, который подходит для использования людям и/или животным без нежелательных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергическая реакция), соразмерных с разумным соотношением польза/риск.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемыми фармакологическими свойствами. Такие соли включают соли, которые могут образовываться, когда кислотные протоны, присутствующие в соединениях, способны реагировать с неорганическими или

органическими основаниями. Подходящие неорганические соли включают соли, образованные с щелочными металлами, например натрием, калием, магнием, кальцием и алюминием. Подходящие органические соли включают соли, образованные с органическими основаниями, такими как основания амина, например этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и тому подобные. Такие соли также включают кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами (например, соляной и бромистоводородной кислотами) и органическими кислотами (например, уксусной кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой и алкан- и аренсульфоновыми кислотами, такими как метансульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота). Когда присутствуют две кислотные группы, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой моносоль монокислоты или ди-соль; аналогично, если присутствует более двух кислотных групп, некоторые или все такие группы могут быть превращены в соли.

«Фармацевтически приемлемый наполнитель» относится к наполнителю, который обычно используется при приготовлении фармацевтической композиции, которая обычно безопасна, нетоксична и желательна, и включает наполнители, которые приемлемы для применения в ветеринарии, а также для применения в фармацевтике для человека. Такие наполнители могут быть твердыми, жидкими, полутвердыми или, в случае аэрозольной композиции, газообразными.

«Фармацевтически приемлемый носитель» представляет собой носитель, такой как растворитель, суспендирующий агент или носитель, для доставки описываемых соединений пациенту. Носитель может быть жидким или твердым и выбирается с учетом планируемого способа введения. Липосомы также являются фармацевтическим носителем. Используемый в данном документе термин «носитель» включает в себя любые и все растворители, дисперсионные среды, носители, покрытия, разбавители, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и замедляющие абсорбцию агенты, буферы, растворы носителей, суспензии, коллоиды и тому подобное. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. За исключением случаев, когда какой-либо обычный носитель или агент несовместим с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических композициях.

Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает то количество активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном или человеке, которое запрашивается исследователем, ветеринаром, врачом или другим

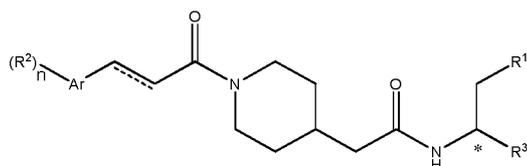
врачом. Что касается рака или другой нежелательной пролиферации клеток, эффективное количество включает количество, достаточное для того, чтобы заставить опухоль сокращаться и/или уменьшать скорость роста опухоли (например, для подавления роста опухоли) или для предотвращения или задержки другой нежелательной пролиферации клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество, достаточное для задержки развития. В некоторых вариантах осуществления изобретения эффективное количество представляет собой количество, достаточное для предотвращения или задержки возникновения и/или повторения. Эффективное количество можно вводить в одной или нескольких дозах. В случае рака эффективное количество лекарственного средства или композиции может: (i) уменьшить количество раковых клеток; (ii) уменьшить размер опухоли; (iii) ингибировать, тормозить, замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; (iv) ингибировать (то есть замедлять до некоторой степени и предпочтительно останавливать) метастазирование опухоли; (v) ингибировать рост опухоли; (vi) предотвращать или задерживать возникновение и/или рецидив опухоли; и/или (vii) облегчать до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком.

Эффективные количества соединения или композиции, описанные здесь, для лечения субъекта млекопитающего могут включать от около 0,1 до около 1000 мг/кг массы тела субъекта/день, например от около 1 до около 100 мг/кг/день, особенно от около 10 до около 100 мг/кг/день. Дозы могут быть острыми или хроническими. Считается, что широкий диапазон раскрытых дозировок композиции является как безопасным, так и эффективным.

Теперь будет сделано подробное описание конкретных аспектов раскрытых материалов, соединений, композиций, изделий и способов, примеры которых проиллюстрированы в прилагаемых Примерах и Фигурах.

#### Соединения

Здесь раскрыты соединения Формулы I.



#### Формула I

где

пунктирная линия - это связь или отсутствует;

n равен 0, 1 или 2;

Ar представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиазинил;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или C<sub>6</sub> арил, и из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкоксила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкила, C<sub>6</sub> арила, гетероарила, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арила, или O-CH<sub>2</sub>-гетероарила;

R<sup>2</sup> представляет собой галоген, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкоксил, C<sub>6</sub> арил, O-C<sub>6</sub> арил, гетероарил, O-гетероарил, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арил или O-CH<sub>2</sub>-гетероарил; и

R<sup>3</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, CO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил или их фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых примерах стереохимия в C\* представляет собой R. В других примерах стереохимия в C\* представляет собой S.

В предпочтительном примере пунктирная линия отсутствует.

В некоторых примерах R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкила, например, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, втор-бутила, трет-бутила, пентила, гексила, септила и октила. Любой из них может быть необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкоксила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкила, C<sub>6</sub> арила, гетероарила, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арила, и O-CH<sub>2</sub>-гетероарила.

В некоторых примерах, R<sup>1</sup> выбран из C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, например циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила и циклоокстила. Любой из них может быть необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкоксила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкила, C<sub>6</sub> арила, гетероарила, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арила, и O-CH<sub>2</sub>-гетероарила.

В некоторых примерах R<sup>1</sup> выбран из C<sub>6</sub>-арила, в частности, фенила. Фенильная группа может быть замещенной или незамещенной. В некоторых примерах фенильная группа может быть необязательно замещена одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкоксила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкила, C<sub>6</sub> арила, гетероарила, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арила, и O-CH<sub>2</sub>-гетероарила. В предпочтительных примерах фенильная группа замещена одной или более бензильными группами (OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арил). В других примерах фенильная группа замещена одним или несколькими C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксилем, таким как метоксил, этоксил или трет-бутоксил. В других примерах фенильная группа замещена

одной или более галогенными группами, такими как фтор-, хлор- или иодогруппа. В других примерах фенильная группа замещена одной или более цианогруппами. В конкретных примерах фенильная группа замещена одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  галогеналкилами, такими как группа  $CF_3$ . В конкретных примерах фенильная группа замещена одним или несколькими  $C_1$ - $C_6$  галогеналкоксилем, таким как группа  $OCF_3$ . В конкретных примерах фенильная группа замещена одной или более гетероарильными группами, такими как пиразол, пиридинил, пиримидинил или пиазинил.

В некоторых примерах  $Ag$  представляет собой фенил. Фенильная группа может быть замещенной или незамещенной. В некоторых примерах фенильная группа может быть необязательно замещена одной или двумя группами  $R^2$ , выбранными из галогена, гидроксила,  $C_1$ - $C_8$  алкила,  $C_1$ - $C_8$  алкоксила,  $C_6$  арила,  $O$ - $C_6$  арила, гетероарила,  $O$ -гетероарила,  $O$ - $CH_2$ - $C_6$  арила, и  $O$ - $CH_2$ -гетероарила. В конкретных примерах  $Ag$  представляет собой фенил, замещенный одной или двумя группами галогена, такими как группы фтора, хлора или иода. В предпочтительном примере  $Ag$  представляет собой фенил, замещенный  $R^2$ , когда  $R^2$  представляет собой фтор. В конкретных примерах  $Ag$  представляет собой фенил, замещенный одним или двумя  $C_1$ - $C_8$  алкоксилами, такими как метоксил, этоксил, пропоксил, трет-бутоксил. В конкретных примерах  $Ag$  представляет собой фенил, замещенный одной или двумя гетероарильными группами, такими как пиразол, пиримидинил или пиазинил.

В некоторых примерах  $Ag$  представляет собой пиридинил. Пиридинильная группа может быть замещенной или незамещенной. В некоторых примерах пиридинильная группа может быть необязательно замещена одной или двумя группами  $R^2$ , выбранными из галогена, гидроксила,  $C_1$ - $C_8$  алкила,  $C_1$ - $C_8$  алкоксила,  $C_6$  арила,  $O$ - $C_6$  арила, гетероарила,  $O$ -гетероарила,  $O$ - $CH_2$ - $C_6$  арила, и  $O$ - $CH_2$ -гетероарила.

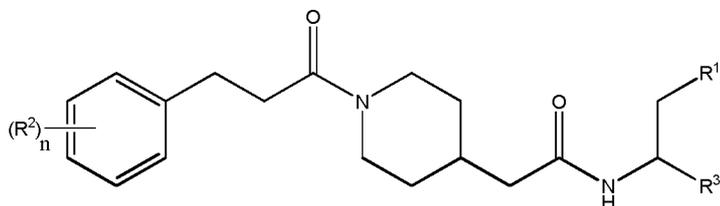
В некоторых примерах  $Ag$  представляет собой пиримидинил. Пиримидинильная группа может быть замещенной или незамещенной. В некоторых примерах пиримидинильная группа может быть необязательно замещена одной или двумя группами  $R^2$ , выбранными из галогена, гидроксила,  $C_1$ - $C_8$  алкила,  $C_1$ - $C_8$  алкоксила,  $C_6$  арила,  $O$ - $C_6$  арила, гетероарила,  $O$ -гетероарила,  $O$ - $CH_2$ - $C_6$  арила, и  $O$ - $CH_2$ -гетероарила.

В некоторых примерах  $Ag$  представляет собой пиазинил. Пиазинильная группа может быть замещенной или незамещенной. В некоторых примерах пиазинильная группа может быть необязательно замещена одной или двумя группами  $R^2$ , выбранными из галогена, гидроксила,  $C_1$ - $C_8$  алкила,  $C_1$ - $C_8$  алкоксила,  $C_6$  арила,  $O$ - $C_6$  арила, гетероарила,  $O$ -гетероарила,  $O$ - $CH_2$ - $C_6$  арила, и  $O$ - $CH_2$ -гетероарила.

В некоторых примерах  $R^2$  отсутствует (т.е.  $n$  равно 0).

В некоторых примерах,  $R^3$  представляет собой  $CH_2OH$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2-C_1-C_6$  алкил (например,  $CO_2Me$ ,  $CO_2Et$ ,  $CO_2Pr$ ,  $CO_2iPr$ ,  $CO_2t-Bu$ ),  $CO_2-C_1-C_6$  гетероалкил,  $CO_2-C_3-C_6$  циклоалкил или  $CO_2-C_1-C_6$  гетероалкил. В предпочтительном примере  $R^3$  представляет собой  $CO_2Me$  или  $CO_2H$ .

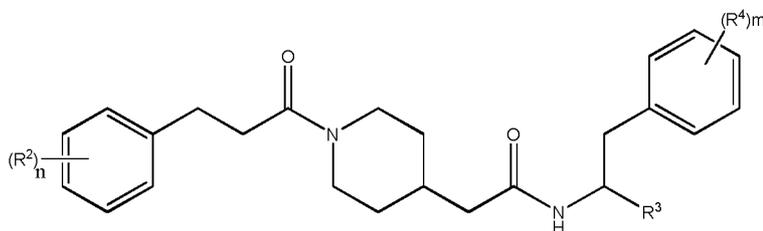
В некоторых вариантах реализации соединения могут иметь Формулу I-A:



Формула I-A

В некоторых примерах формулы I-A  $R^3$  представляет собой  $CO_2H$  или  $CO_2Me$ .

В некоторых вариантах реализации соединения могут иметь Формулу I-B.



Формула I-B

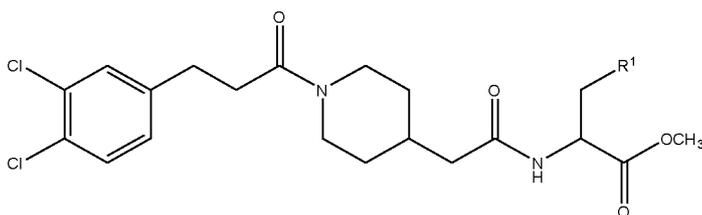
где

$m$  равен 0, 1 или 2;

и  $R^4$  представляет собой галоген,  $OH$ , циано,  $C_1-C_6$  алкил,  $C_1-C_6$  галогеналкил,  $C_1-C_6$  алкоксил,  $C_1-C_6$  галогеналкоксил,  $C_3-C_6$  циклоалкил,  $C_3-C_6$  гетероциклоалкил,  $C_6$  арил, гетероарил,  $OCH_2-C_6$  арил или  $O-CH_2$ -гетероарил.

В некоторых примерах формулы I-B  $R^3$  представляет собой  $CO_2H$  или  $CO_2Me$ . В некоторых примерах  $m$  равно 1. В некоторых примерах  $m$  равно 2. В других примерах  $R^4$  представляет собой галоген, такой как фтор, хлор или иод. В предпочтительном примере  $R^4$  представляет собой бензил. В других примерах  $R^4$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкил, такой как метил или этил. В других примерах  $R^4$  представляет собой  $C_1-C_6$  алкоксил, такой как метоксил, этоксил или  $OtBu$ . В других примерах  $R^4$  представляет собой  $C_1-C_6$  галогеналкил, такой как  $CF_3$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения могут иметь Формулу I-C.

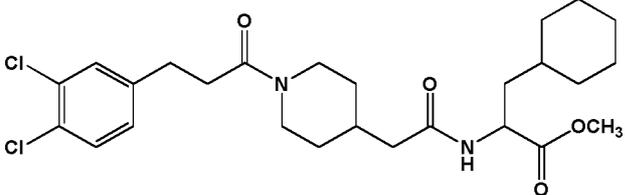
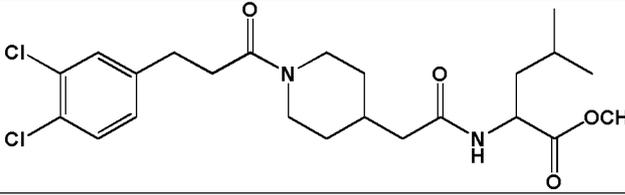
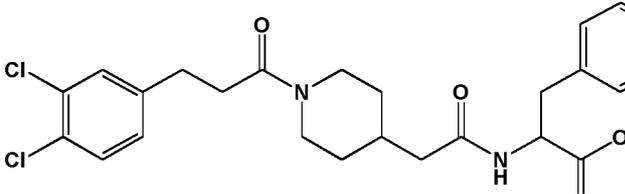
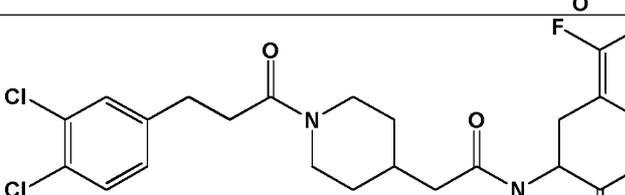
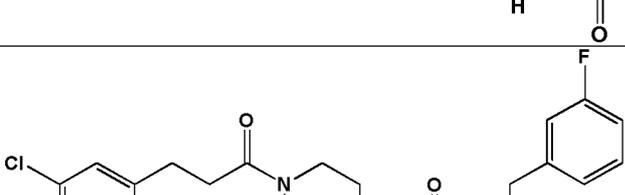
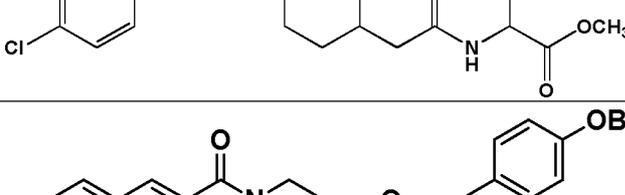


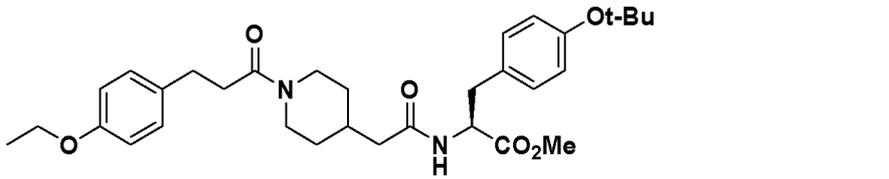
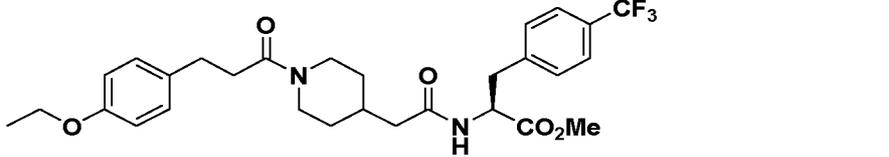
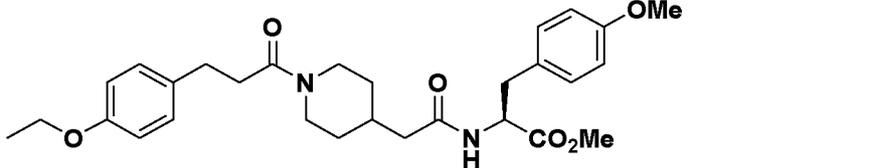
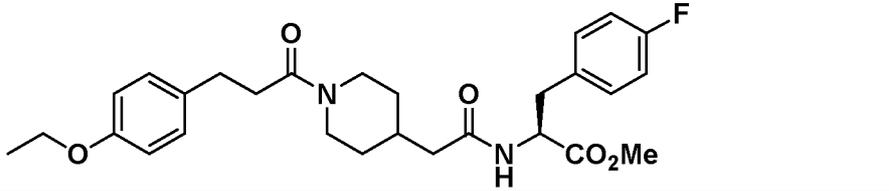
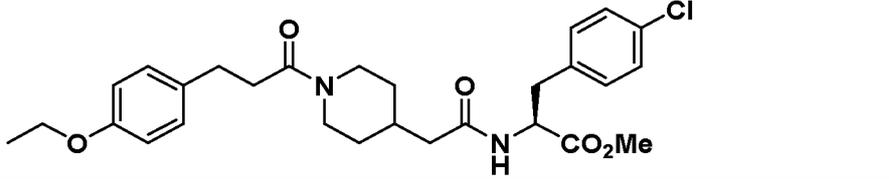
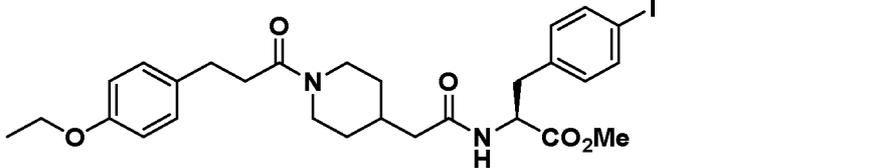
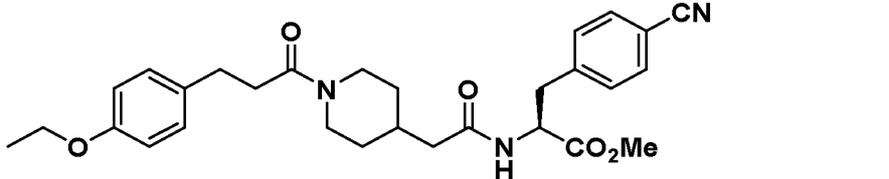
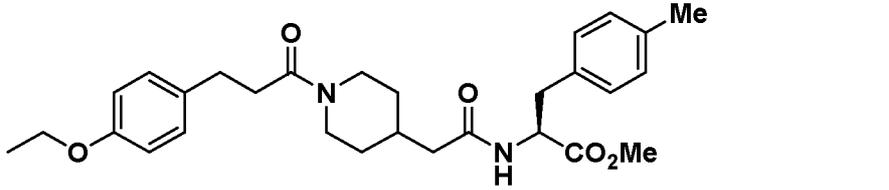
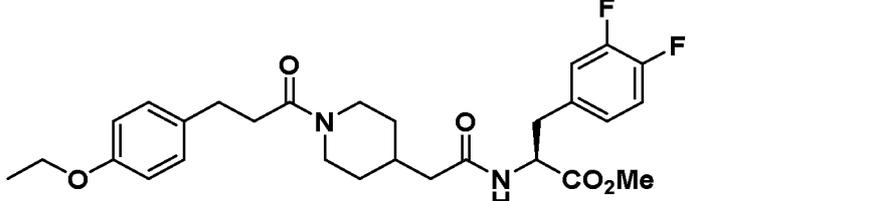
## Формула I-C

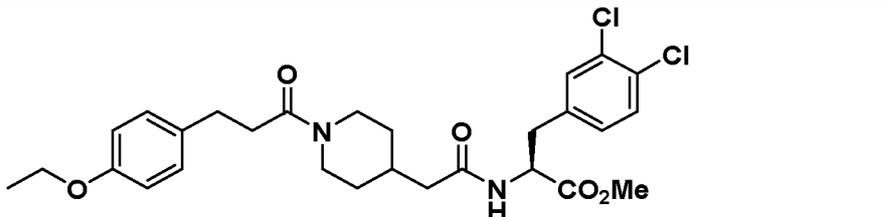
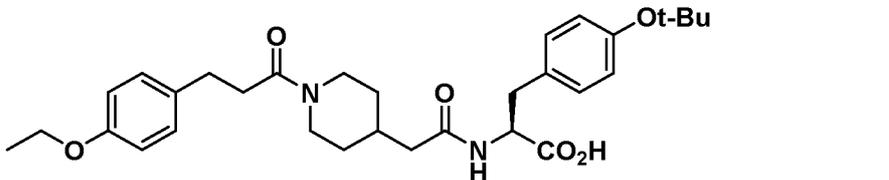
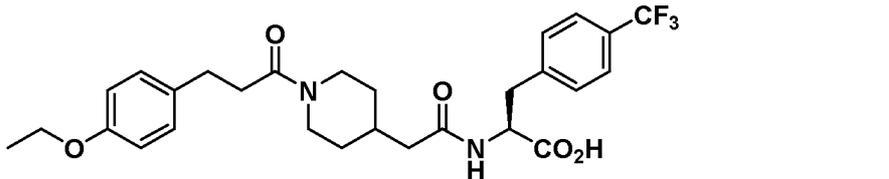
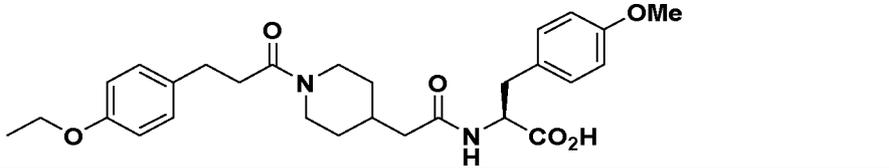
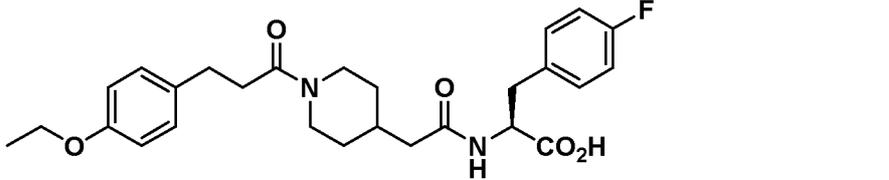
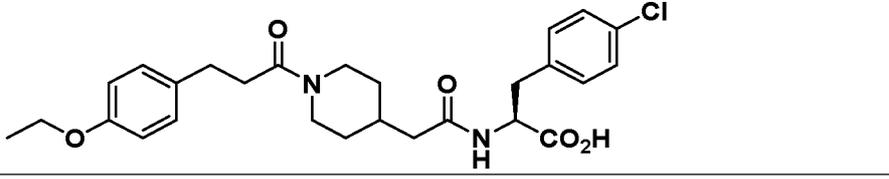
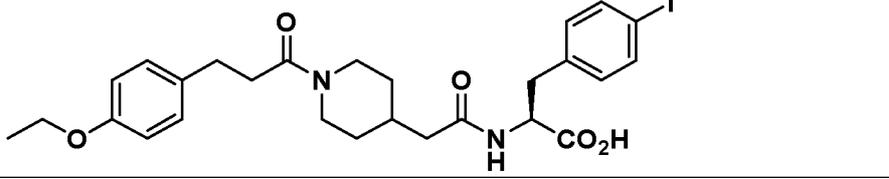
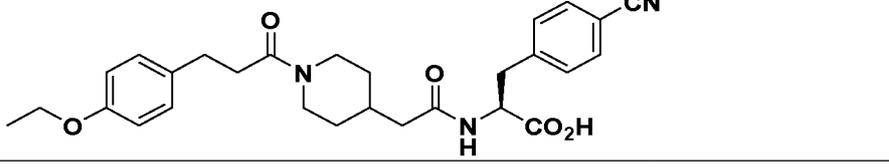
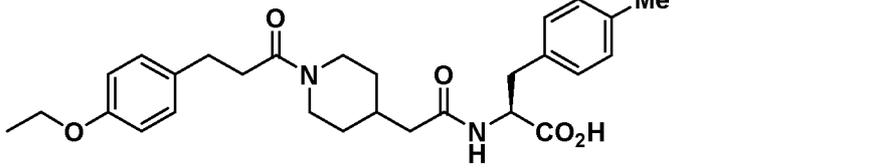
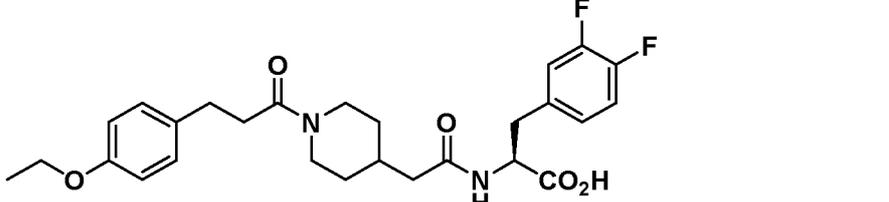
В некоторых примерах соединения могут иметь Формулу I-C, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-8</sub> алкил, например, метил, этил, -CH(CH<sub>3</sub>), пропил или бутил. В некоторых примерах соединения могут иметь Формулу I-C, где R<sup>1</sup> представляет собой циклопентил или циклогексил. В некоторых примерах соединения могут иметь Формулу I-C, где R<sup>1</sup> представляет собой арил, замещенный фторогруппой.

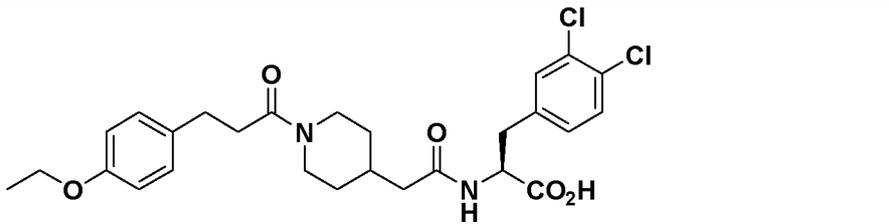
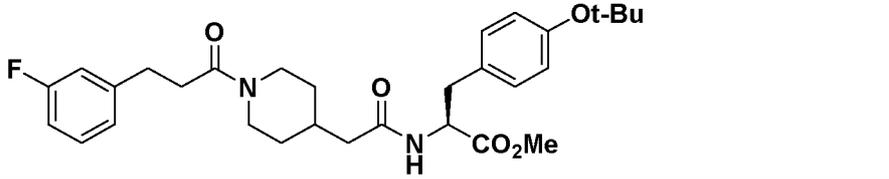
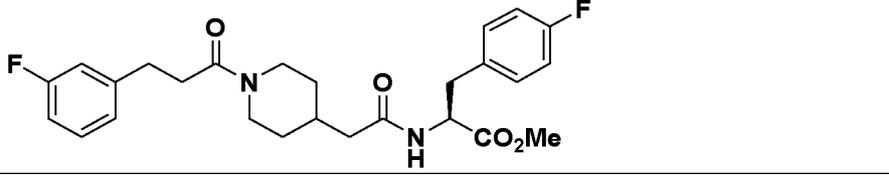
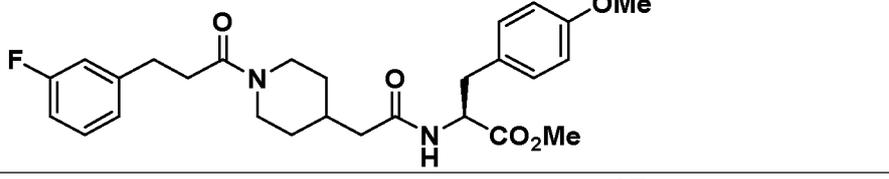
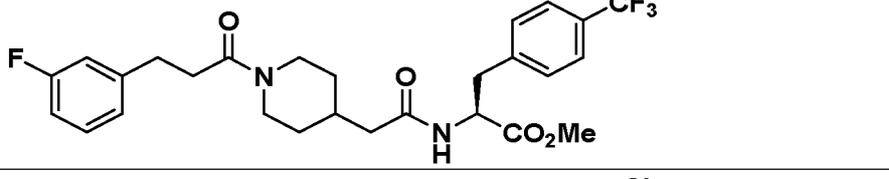
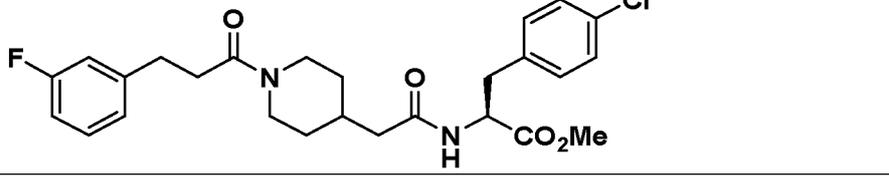
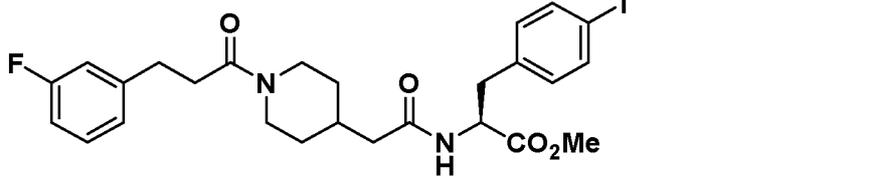
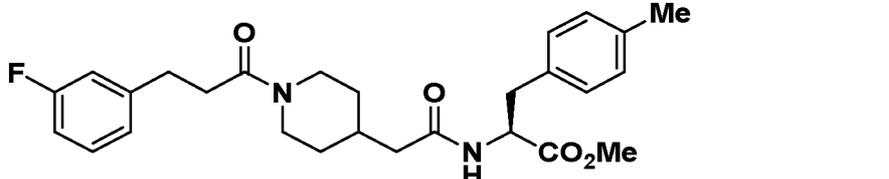
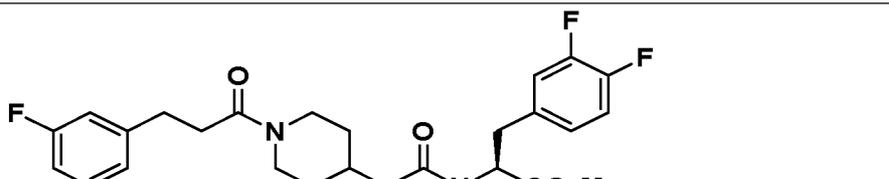
В конкретных примерах соединения могут быть выбраны из перечисленных в таблице 1.

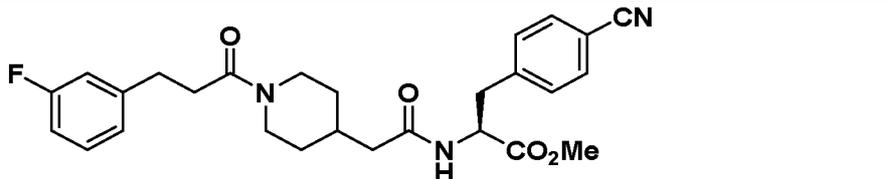
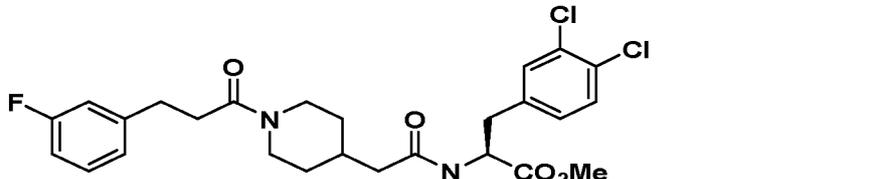
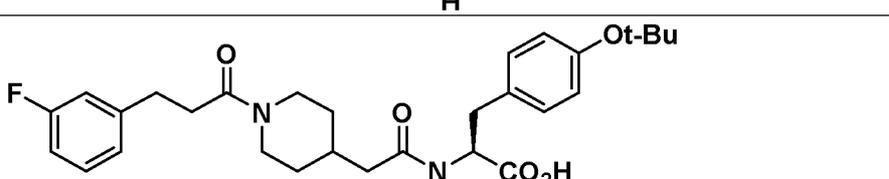
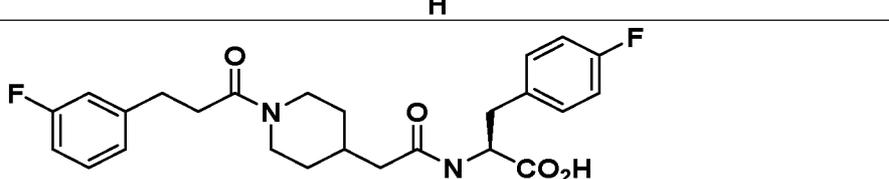
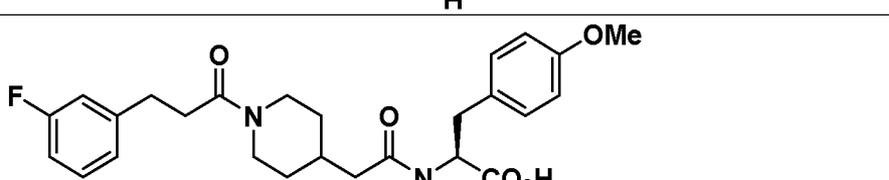
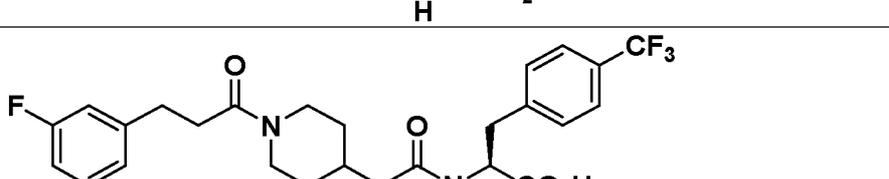
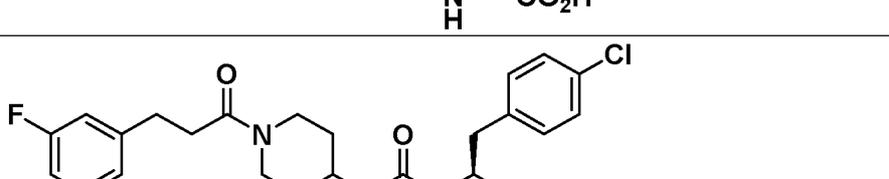
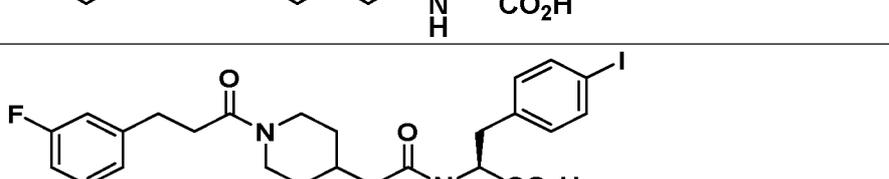
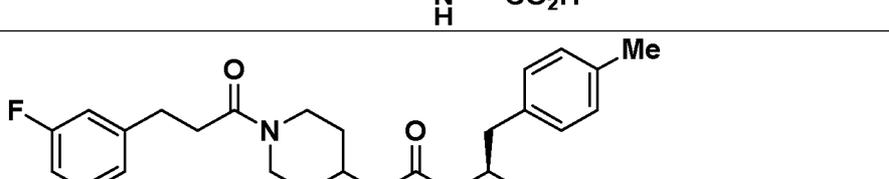
Таблица 1

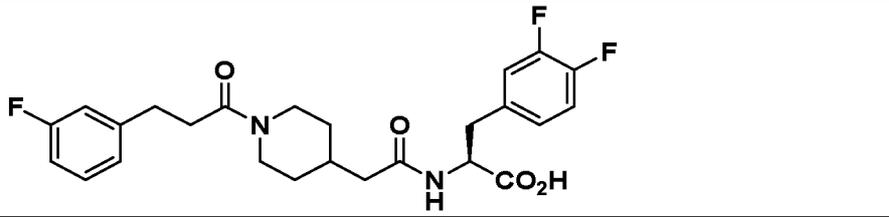
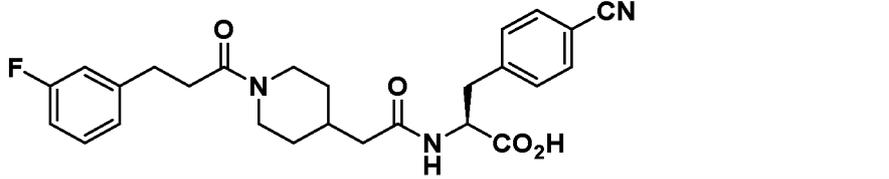
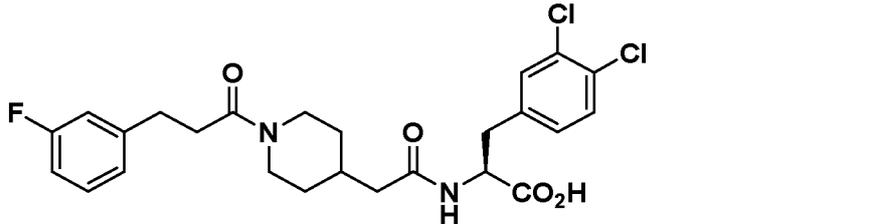
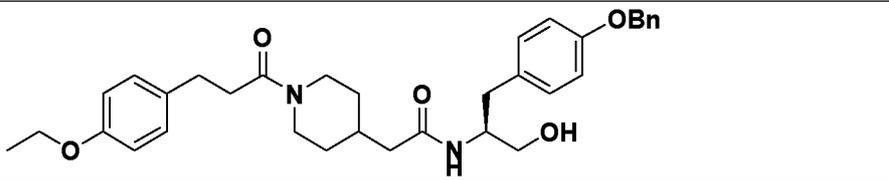
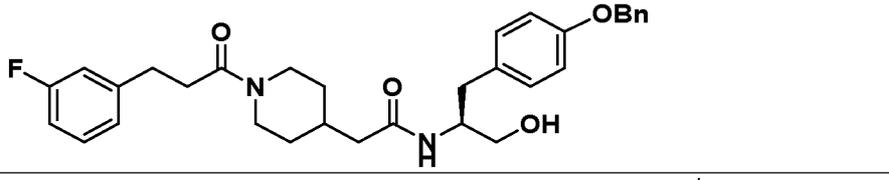
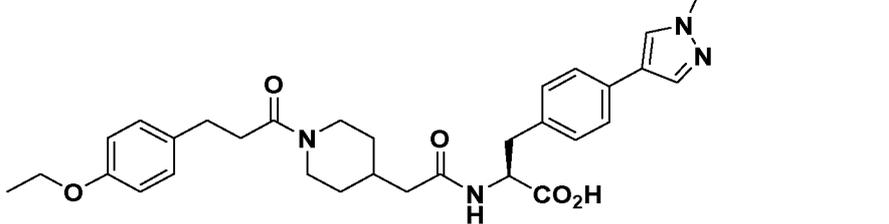
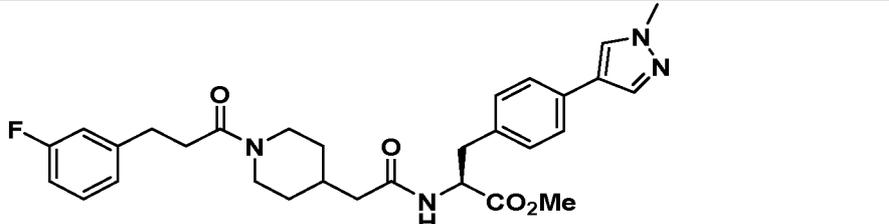
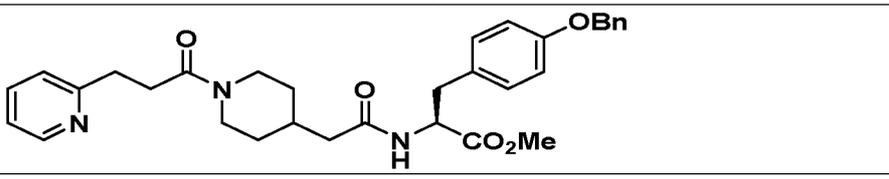
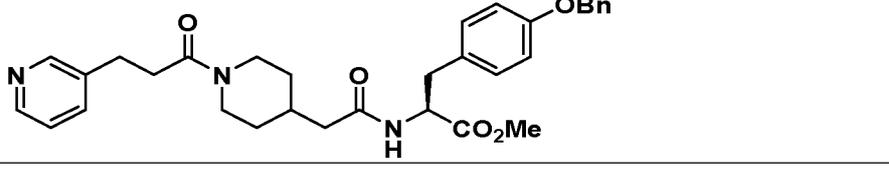
	SR3-137
	SR3-139
	SR3-174
	SR3-180
	SR3-181
	SR3-027

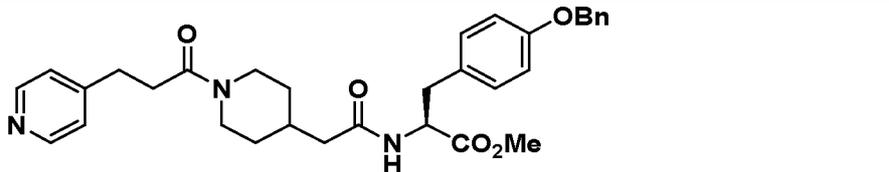
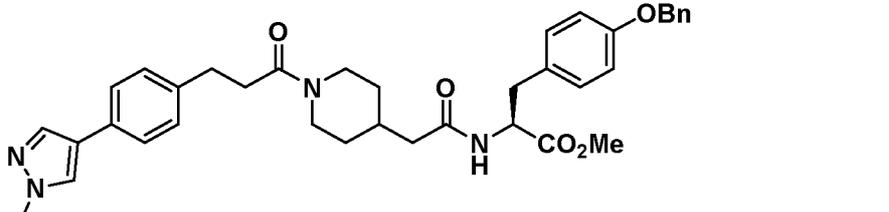
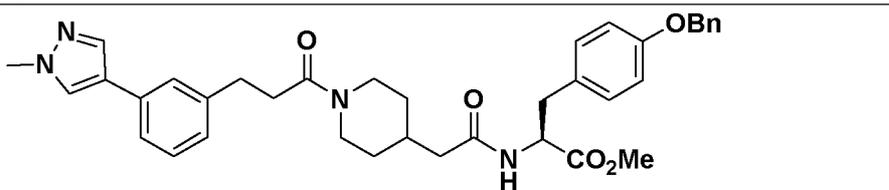
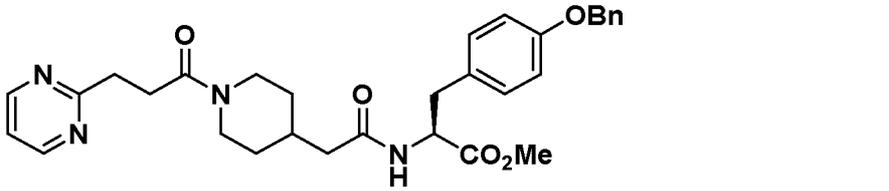
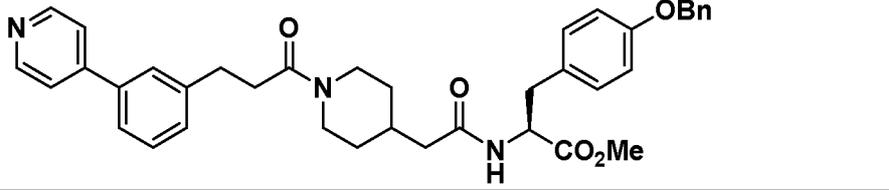
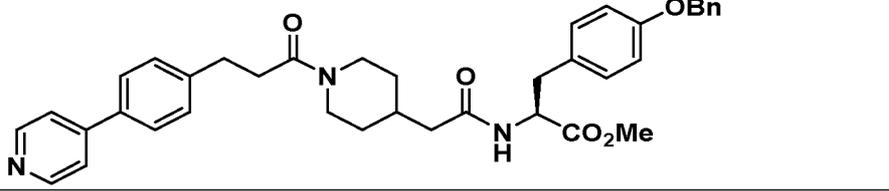
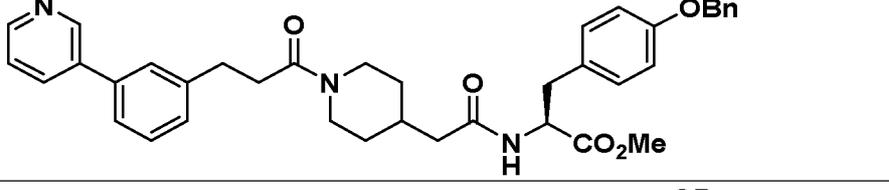
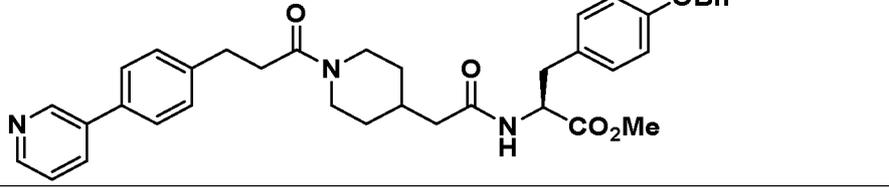
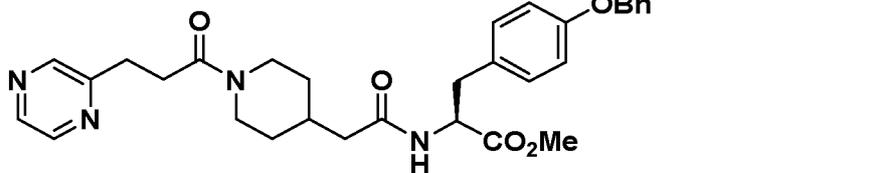
	SR4-172
	SR4-173
	SR4-174
	SR4-175
	SR4-176
	SR4-177
	SR4-179
	SR4-180
	SR4-181

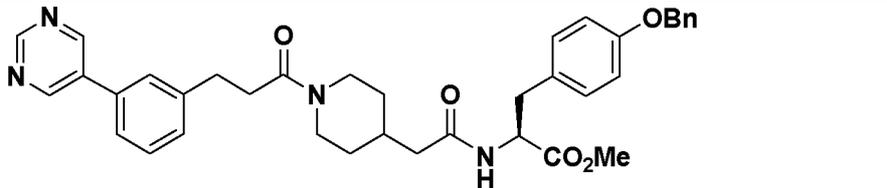
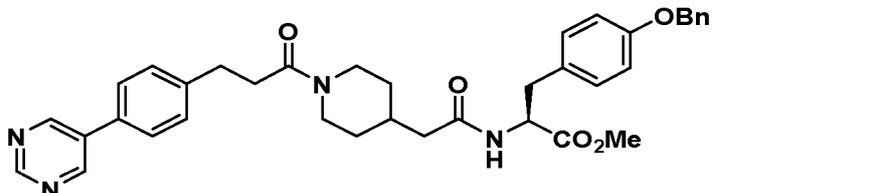
	SR4-182
	SR4-183
	SR4-184
	SR5-001
	SR5-002
	SR5-003
	SR5-004
	SR5-005
	SR5-006
	SR5-007

	SR5-008
	SR5-012
	SR5-013
	SR5-014
	SR5-015
	SR5-016
	SR5-017
	SR5-018
	SR5-019

	SR5-021
	SR5-022
	SR5-023
	SR5-024
	SR5-025
	SR5-026
	SR5-027
	SR5-028
	SR5-030

	SR5-031
	SR5-032
	SR5-033
	SR5-038
	SR5-039
	SR5-052
	SR5-060
	SR5-064
	SR5-065

	SR5-067
	SR5-068
	SR5-069
	SR5-070
	SR5-076
	SR5-077
	SR5-078
	SR5-079
	SR5-080

	SR5-081
	SR5-082

### Способы

Далее в данном документе описаны способы лечения или предотвращения рака у субъекта, включающие в себя введение субъекту эффективного количества соединения или композиции, описанных в данном документе. Способы могут дополнительно включать в себя введение второго соединения или композиции, таких как, например, противораковые средства или противовоспалительные средства. Кроме того, способ может дополнительно включать в себя введение эффективной дозы ионизирующего излучения субъекту.

Способы уничтожения опухолевой клетки также приведены в данном документе. Способы включают в себя приведение в контакт опухолевой клетки с эффективным количеством соединения или композиции, описанных в данном документе. Способы могут дополнительно включать в себя введение второго соединения или композиции (например, противоопухолевого агента или противовоспалительного агента) или введение эффективной дозы ионизирующего излучения субъекту.

Также предлагаются способы лучевой терапии опухолей, включающие в себя приведение в контакт опухоли с эффективным количеством соединения или композиции, описанных в данном документе, и облучение опухоли эффективной дозой ионизирующего излучения.

Также описаны способы лечения онкологических заболеваний у пациента. В одном варианте осуществления изобретения эффективное количество одного или более соединений или композиций, описанных в данном документе, вводят пациенту, имеющему онкологическое заболевание и нуждающемуся в его лечении. Описанные способы могут необязательно включать идентификацию пациента, который нуждается или может нуждаться в лечении онкологического заболевания. Пациентом может быть человек или другое млекопитающее, такое как примат (обезьяна, шимпанзе, обезьяна и т.д.), собака, кошка, корова, свинья или лошадь, или другие животные, имеющие онкологическое заболевание. Онкологические расстройства включают рак и/или опухоли заднего прохода, желчного протока, мочевого пузыря, кости, костного мозга, кишечника

(включая толстую кишку и прямую кишку), молочной железы, глаз, желчного пузыря, почек, рта, гортани, пищевода, желудка, яичка, шейки матки, головы, шеи, яичника, легкого, мезотелиомы, нейроэндокрина, пениса, кожи, спинного мозга, щитовидной железы, влагалища, вульвы, матки, печени, мышцы, поджелудочной железы, простаты, клеток крови (включая лимфоциты и др. клетки иммунной системы) и мозга, но не ограничиваются ими. Специфические раковые опухоли, предусматривающие лечение, включают карциномы, саркому Карпоши, меланому, мезотелиому, саркому мягких тканей, рак поджелудочной железы, рак легкого, лейкоз (острый лимфобластный, острый миелоидный, хронический лимфоцитарный, хронический миелоидный и др.) и лимфому (ходжкинскую и неходжкинскую), и множественную миелому.

Другими примерами рака, которые можно лечить в соответствии с описанными в данном документе способами, являются аденокарцинома, астроцитомы мозжечка, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак кости, опухоль головного мозга, рак молочной железы, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, лимфома центральной нервной системы, рак шейки матки, хронические миелопролиферативные заболевания, рак толстой кишки, кожная Т-клеточная лимфома, рак эндометрия, эпендимомы, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак ЖКТ (желудка), желудочно-кишечная карциноидная опухоль, герминогенная опухоль, глиома, лейкоз ворсистых клеток, рак головы и шеи, гепатоцеллюлярный (печеночный) рак, гипоглоточный рак, глиома гипоталамуса и зрительного пути, внутриглазная меланома, ретинобластома, карцинома островковых клеток (эндокринная поджелудочная железа), рак гортани, рак губ и ротовой полости, рак печени, медуллобластома, карцинома клеток Меркеля, плоскоклеточный рак шеи с фунгоидными микозами неизвестного происхождения, миелодиспластические синдромы, миелогенный лейкоз, рак полости носа и рак придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластома, немелкоклеточный рак легкого, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркома, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак придаточных пазух носа и рак полости носа, рак паращитовидной железы, рак полового члена, феохромоцитомы, пинеобластома и супратенториальная примитивная нейроэктодермальная опухоль, опухоль гипофиза, плазмноклеточная опухоль/множественная миелома, плевропальмонарная бластома, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак почки (почек), ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, саркома Юинга, саркома мягких тканей, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, рак яичек, рак тимуса, тимомы, рак щитовидной железы, переходо-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, трофобластическая опухоль,

рак уретры, рак матки, рак влагалища, рак вульвы, макроглобулинемия Вальденстрема и опухоль Вильмса.

В одном аспекте описаны способы лечения опухолей или опухолевых метастаз у субъекта путем введения субъекту комбинации по меньшей мере одного соединения или композиции, описанных в данном документе, и по меньшей мере одного иммунотерапевтического средства против рака. Описанные соединения можно вводить отдельно или в комбинации с иммунотерапевтическим средством против рака. Субъект может получать терапевтические композиции до, во время или после хирургического вмешательства для удаления всей или части опухоли. Введение может осуществляться путем прямого погружения; системной или локализованной внутривенной (в.в.), внутривенной (в.б.), подкожной (п.к.), внутримышечной (в.м.) или прямой инъекции в опухолевую массу; и/или путем перорального введения соответствующих препаратов.

В конкретных примерах тип рака представляет собой рак легкого.

#### Введение

Описанные соединения можно вводить либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических препаратах. Когда одно или более из описанных соединений используют в комбинации со вторым терапевтическим средством, доза каждого соединения может быть как такой же, так и отличаться от той, которую применяют для введения одного соединения. Специалисты в данной области техники смогут легко определить подходящие дозы.

Термин «введение» и его варианты (например, «введение» соединения) применительно к соединению изобретения означает системное введение соединения или пролекарства соединения животному, нуждающемуся в лечении. Когда соединение изобретения или его пролекарство, предложено в комбинации с одним или более другими активными средствами (например, цитотоксическим средством и т.д.), подразумевается, что «введение» и каждый из его вариантов включает в себя одновременное и последовательное введение соединения или его пролекарства и других средств.

*In vivo* применение описанных соединений и содержащих их композиций может быть осуществлено любым подходящим способом и методикой, которые известны в настоящее время или будут известны в перспективе специалистам в данной области техники. Например, описанные соединения могут быть составлены в физиологически или фармацевтически приемлемой форме и введены любым подходящим способом, известным в данной области техники, включая, например, пероральный, назальный, ректальный, местный и парентеральный пути введения. В контексте данного документа термин «парентеральный» включает подкожное, внутрикожное, внутривенное, внутримышечное,

внутрибрюшинное и внутригрудинное введение, например, путем инъекции. Введение описанных соединений или композиций может представлять собой однократное введение или введение с непрерывными или отдельными интервалами, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники.

Соединения, описанные в данном документе, и композиции, содержащие их, также можно вводить с применением липосомальной технологии, капсул с медленным высвобождением, имплантируемых насосов и биоразлагаемых контейнеров. Эти способы доставки могут преимущественно обеспечивать постоянную дозировку в течение длительного периода времени. Соединения также можно вводить в форме их производных солей или кристаллических форм.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть составлены в соответствии с известными способами получения фармацевтически приемлемых композиций. Препараты подробно описаны в ряде источников, которые хорошо известны и легко доступны специалистам в данной области техники. Например, *Remington's Pharmaceutical Science* by E.W. Martin (1995) описаны препараты, которые могут быть использованы в связи с описанными способами. В общем, описанные в данном документе соединения, могут быть приготовлены таким образом, чтобы эффективное количество соединения было объединено с подходящим носителем для облегчения эффективного введения соединения. Применяемые композиции также могут находиться в различных формах. К ним относятся, например, твердые, полутвердые и жидкие лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли, порошки, жидкие растворы или суспензия, суппозитории, инъекционные и инфузионные растворы, и спреи. Предпочтительная форма зависит от предполагаемого способа введения и терапевтического применения. Композиции также предпочтительно включают обычные фармацевтически приемлемые носители и разбавители, которые известны специалистам в данной области техники. Примеры носителей или разбавителей для использования с соединениями по данному изобретению включают этанол, диметилсульфоксид, глицерин, оксид алюминия, крахмал, физиологический раствор и эквивалентные носители и разбавители. Чтобы обеспечить введение таких доз для желаемого терапевтического лечения описанные в данном документе композиции могут преимущественно содержать между около 0,1% и 99%, а особенно 1 и 15%, по массе от общего количества одного или более из рассматриваемых соединений в расчете на массу всей композиции, включая носитель или разбавитель.

Препараты, подходящие для введения, включают, например, водные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства и растворенные вещества, которые делают композицию

изотоничной с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие средства и загустители. Препараты могут быть представлены в виде контейнеров с однократной дозой или многократной дозой, например запечатанных ампул и флаконов, и могут храниться в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, которое перед применением требует только добавления стерильного жидкого носителя, например воды для инъекций. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильного порошка, гранул, таблеток и т.д. Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, композиции, описанные в данном документе, могут включать другие средства, общепринятые в данной области техники, с учетом типа обсуждаемого препарата.

Соединения, описанные в данном документе, и композиции, содержащие их, могут быть доставлены в клетку либо путем прямого контакта с клеткой, либо посредством носителя. Носители для доставки соединений и композиций в клетки известны в данной области техники и включают, например, инкапсулирование композиции в липосомную конструкцию. Другое средство для доставки в клетку описанных в данном документе соединений и композиций, включает присоединение соединений к белку или нуклеиновой кислоте, которая нацелена для доставки в клетку-мишень. В патенте США № 6,960,648 и заявках на патенты США № 20030032594 и 20020120100 описаны аминокислотные последовательности, которые могут быть связаны с другой композицией, и которая позволяет перемещать композицию через биологические мембраны. В заявке на патент США № 20020035243 также описаны композиции для транспортировки биологических фрагментов через клеточные мембраны для внутриклеточной доставки. Соединения также могут быть включены в полимеры, примеры которых включают поли (D-L лактид-со-гликолид) полимер для внутрочерепных опухолей; поли[бис(п-карбоксифенокси)пропан:себаценовая кислота] в молярном соотношении 20:80 (как используется в GLIADEL); хондроитин; хитин и хитозан.

Для лечения онкологических заболеваний описанные в данном документе соединения могут вводиться пациенту, нуждающемуся в лечении, в комбинации с другими противоопухолевыми или противораковыми веществами и/или с радиационной, и/или фотодинамической терапией, и/или с хирургическим лечением для удаления опухоли. Эти другие вещества или способы лечения могут предоставляться в то же время или в разное время от введения соединений, описанных в данном документе. Например, описанные в данном документе соединения могут применяться в комбинации с митотическими ингибиторами, такими как таксол или винбластин, алкилирующими

средствами, такими как циклофосамид или ифосфамид, антиметаболитами, такими как 5-фторурацил или гидроксимочевина, интеркаляторами ДНК, такими как адриамицин или блеомицин, ингибиторами топоизомеразы, такими как этопозид или камптотецин, антиангиогенными средствами, такими как ангиостатин, антиэстрогенами, такими как тамоксифен, и/или другими противораковыми лекарственными средствами или антителами, такими как, например, GLEEVEC (корпорация Novartis Pharmaceuticals) и HERCEPTIN (Genentech, Inc.), соответственно.

Многие опухоли и виды рака имеют вирусный геном, присутствующий в опухолевых или раковых клетках. Например, вирус Эпштейна-барра (EBV) связан с рядом злокачественных новообразований млекопитающих. Соединения, описанные в данном документе, могут также применяться отдельно или в комбинации с противораковыми или противовирусными средствами, такими как ганцикловир, азидотимидин (AZT), ламивудин (ЗТС) и *т.д.*, для лечения пациентов, инфицированных вирусом, который может вызвать клеточную трансформацию, и/или для лечения пациентов с опухолью или раком, который связан с наличием вирусного генома в клетках. Соединения, описанные в данном документе, также могут быть применяться в комбинации с вирусными методами лечения онкологических заболеваний. Например, соединения могут применяться с мутантным вирусом простого герпеса при лечении немелкоклеточного рака легкого (Toyozumi, *et al.*, “Combined therapy with chemotherapeutic agents and herpes simplex virus type ICP34.5 mutant (HSV-1716) in human non-small cell lung cancer,” *Human Gene Therapy*, 1999, 10(18):17).

Терапевтическое применение соединений и/или содержащих их композиций может осуществляться с помощью любого подходящего терапевтического способа и методики, который в настоящее время известен или в перспективе будет известен специалистам в данной области техники. Кроме того, соединения и композиции, описанные в данном документе, найдут применение в качестве исходных материалов или промежуточных продуктов для получения других пригодных соединений и композиций.

Соединения и композиции, описанные в данном документе, могут быть локально введены в один или более анатомических участков, таких как участки нежелательного роста клеток (такие как опухолевый участок или зона доброкачественного роста кожи, например, инъекрованы или местно нанесены на опухоль или зону роста кожи), необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель. Соединения и композиции, описанные в данном документе, могут вводиться системно, например внутривенно или перорально, необязательно в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель, или

усваиваемый съедобный носитель для пероральной доставки. Они могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу рациона пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение можно комбинировать с одним или более эксципиентами и применять в виде проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель, аэрозольных аэрозолей и тому подобного.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное также могут содержать следующее: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как фосфат дикальция; дезинтегрирующее средство, такое как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как перечная мята, винтергреновое масло или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Разнообразные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или иным образом модифицировать физическую форму твердой единичной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и тому подобным. Сироп или эликсир могут содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подслащивающего агента, метил- и пропилпарабен в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такие как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Соединения и композиции, описанные в данном документе, включая фармацевтически приемлемые соли, гидраты или их аналоги, можно вводить внутривенно, внутримышечно или внутривнутрибрюшинно путем инфузии или инъекции. Растворы действующего вещества или его солей могут быть приготовлены в воде, необязательно смешанной с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть приготовлены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях, и в маслах. В обычных условиях хранения и использования эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекций или инфузий, могут включать в себя стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, которые приспособлены для экстемпорального приготовления стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или несущая среда могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, включающей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные глицеридовые сложные эфиры и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Необязательно предотвращение действия микроорганизмов может быть вызвано различными другими антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и тому подобными. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное поглощение инъекционных композиций может быть вызвано включением средств, которые замедляют абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций готовят путем включения соединения и/или средства, описанного в данном документе, в требуемом количестве в подходящем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрацией. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными способами приготовления являются вакуумная сушка и методики лиофилизации, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый компонент, присутствующий в заранее стерильно отфильтрованных растворах.

Для местного введения соединения и средства, описанные в данном документе, могут применяться в виде жидкости или твердого вещества. Однако, как правило, желательно вводить их местно в кожу в виде композиций в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким. Соединения, средства и композиции, описанные в данном документе, могут наноситься местно на кожу субъекта для уменьшения размера (что может включать полное удаление) злокачественных или доброкачественных опухолей, или для лечения участка инфекции.

Соединения и средства, описанные в данном документе, могут быть нанесены непосредственно на участок роста или участок инфекции. Предпочтительно соединения и средства наносят на участок роста или инфекции в препарате, таком как мазь, крем, лосьон, раствор, настойка или тому подобное. Также могут применяться системы доставки лекарств для доставки фармакологических веществ в кожные новообразования, например, описанные в патенте США № 5,167,649.

Подходящие твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и тому подобное. Подходящие жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых соединения могут быть растворены или диспергированы на эффективных уровнях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адьюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные antimicrobные средства, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции могут наноситься с помощью впитывающих салфеток, применяться для пропитки бинтов и других повязок, или, например, распыляться на пораженный участок с использованием насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества, также могут быть использованы с жидкими носителями для образования легко намазывающихся паст, гелей, мазей, мыла и тому подобного, для непосредственного нанесения на кожу пользователя. Примеры подходящих дерматологических композиций, которые могут применяться для доставки соединения в кожу, описаны в патенте США № 4,608,392; в патенте США № 4,992,478; в патенте США № 4,559,157; в патенте США № 4,820,508.

Подходящие дозировки соединений и средств и фармацевтических композиций, описанных в данном документе, могут быть определены путем сравнения их *in vitro* активности и *in vivo* активности на моделях на животных. Способы экстраполяции эффективных доз у мышей и других животных на человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4,938,949.

Также описаны фармацевтические композиции, которые содержат соединение, описанное в данном документе, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Предпочтительным аспектом являются фармацевтические композиции, приспособленные для перорального, местного или парентерального введения, содержащие некоторое количество составляющего соединения. Доза, вводимая пациенту, особенно

человеку, должна быть достаточной для достижения терапевтического ответа у пациента в разумные сроки без летальной токсичности и предпочтительно не вызывать побочные эффекты или осложнения более приемлемого уровня. Специалист в данной области техники поймет, что дозировка будет зависеть от множества факторов, включая состояние (состояние здоровья) субъекта, массу тела субъекта, вид параллельного лечения, если таковые имеются, частоту лечения, терапевтический индекс, а также от тяжести и стадии патологического состояния.

Для лечения онкологических заболеваний описанные в данном документе соединения, средства и композиции могут вводиться пациенту, нуждающемуся в лечении, до, после или в комбинации с другими противоопухолевыми или противораковыми средствами или веществами (например, химиотерапевтическими средствами, иммунотерапевтическими средствами, радиотерапевтическими средствами, цитотоксическими средствами и т.д.) и/или с лучевой терапией, и/или хирургическим лечением для удаления опухоли. Например, описанные в данном документе соединения, средства и композиции могут применяться в способах лечения рака, в которых пациент должен был получать лечение или лечится или получил лечение митотическими ингибиторами, такими как таксол или винбластин, алкилирующими средствами, такими как циклофосамид или ифосфамид, антимаболитами, такими как 5-фторурацил или гидроксимочевина, интеркаляторами ДНК, такими как адриамицин или блеомицин, ингибиторами топоизомеразы, такими как этопозид или камптотецин, антиангиогенными средствами, такими как ангиостатин, антиэстрогенами, такими как тамоксифен, и/или другими противораковыми лекарственными средствами или антителами, такими как, например, соответственно GLEEVEC (корпорация Novartis Pharmaceuticals) и HERCEPTIN (Genentech, Inc.). Эти другие вещества или лучевая терапия могут быть предоставляться одновременно или в разное время с применением соединений, описанных в данном документе. Примеры других подходящих химиотерапевтических средств включают, но не ограничиваются ими, альтреамин, блеомицин, бортезомиб (VELCADE), бусульфан, фолинат кальция, капецитабин, карбоплатин, кармустин, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, кризантаспаза, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, даунорубицин, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, этопозид, флударабин, фторурацил, gefitinib (IRESSA), гемцитабин, гидроксимочевина, идарубицин, ифосфамид, иматиниб (GLEEVEC), иринотекан, липосомальный доксорубицин, ломустин, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, митомицин, митоксантрон, оксалиплатин, паклитаксел, пентостатин, прокарбазин, ралтитрексид, стрептозоцин, тегафур-урацил, темозоломид, тиотепа, тиогуанин/тиогуанин, топотекан, треоосульфан, винбластин,

винкристин, виндезин, винорелбин. В иллюстративном варианте осуществления изобретения химиотерапевтическим средством является мелфалан. Примеры подходящих иммунотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, алемтузумаб, цетуксимаб (ERBITUX), гемтузумаб, иод-131 тозитумомаб, ритуксимаб, трастузумаб (HERCEPTIN). Цитотоксические средства включают, например, радиоактивные изотопы (например,  $I^{131}$ ,  $I^{125}$ ,  $Y^{90}$ ,  $P^{32}$  и т.д.) и токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения (например, рицин, ботулинический токсин, токсин сибирской язвы, афлатоксин, яды медуз (например, морской осы) и т.д.). Также описаны способы лечения онкологического заболевания, включающие введение эффективного количества соединения и/или средства, описанного в данном документе, до, после и/или в комбинации с введением химиотерапевтического средства, иммунотерапевтического средства, радиотерапевтического средства или лучевой терапии.

### Наборы

Дополнительно предлагаются наборы для применения на практике способов изобретения. Под «набором» подразумевается любой продукт (например, упаковка или контейнер), содержащий по меньшей мере один реагент, например любое из соединений, описанных в данном документе. Набор можно продвигать, распространять или продавать в качестве единицы для выполнения способов настоящего изобретения. Кроме того, наборы могут содержать листок-вкладыш, описывающий набор и способы его применения. Любой или все реагенты набора могут быть предложены в контейнерах, которые защищают их от внешней среды, например в герметичных контейнерах или пакетах.

Чтобы обеспечить введение таких доз для желаемого терапевтического лечения, в некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции, описанные в данном документе, могут содержать между около 0,1% и 45%, а особенно 1 и 15%, по массе от общего количества одного или более соединения в расчете на массу всей композиции, включая носитель или разбавители. Для иллюстрации уровни дозировки вводимых активных ингредиентов могут быть равны: внутривенно от 0,01 до около 20 мг/кг; внутрибрюшинно от 0,01 до около 100 мг/кг; подкожно от 0,01 до около 100 мг/кг; внутримышечно от 0,01 до около 100 мг/кг; перорально от 0,01 до около 200 мг/кг и предпочтительно от около 1 до около 100 мг/кг; интраназальная инстилляционная от 0,01 до около 20 мг/кг; и аэрозоль от 0,01 до около 20 мг/кг массы (тела) животного.

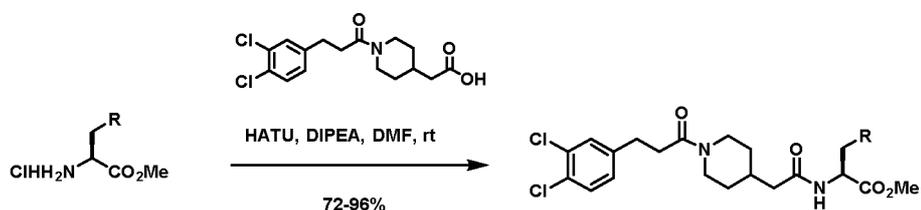
Также описаны наборы, которые включают в себя композицию, содержащую соединение, описанное в данном документе, в одном или более контейнерах. Описанные наборы могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые носители и/или

разбавители. В одном варианте осуществления изобретения набор содержит один или более других компонентов, вспомогательных веществ или адъювантов, описанных в данном документе. В другом варианте осуществления изобретения набор содержит один или более противораковых средств, таких как описанные в данном документе средства. В одном варианте осуществления изобретения набор содержит инструкции или упаковочные материалы, которые описывают, как вводить соединение или композицию набора. Контейнеры набора могут быть сделаны из любого подходящего материала, например стекла, пластика, металла и т.д., а также быть любого подходящего размера, формы или конфигурации. В одном варианте осуществления изобретения соединение и/или средство, описанные в данном документе, представлены в наборе в виде твердого вещества, такого как таблетка, пилюля или порошкообразная форма. В другом варианте осуществления изобретения соединение и/или средство, описанные в данном документе, представлены в наборе в виде жидкости или раствора. В одном варианте осуществления изобретения набор содержит ампулу или шприц, содержащий соединение и/или средство, описанные в данном документе, в форме жидкости или раствора.

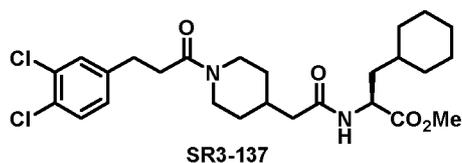
### Примеры

Следующие примеры приведены ниже для иллюстрации способов и результатов в соответствии с описанным объектом изобретения. Эти примеры не предназначены для включения всех аспектов объекта изобретения, описанного в данном документе, а скорее для иллюстрации репрезентативных способов и результатов. Эти примеры не предназначены для исключения эквивалентов и вариантов настоящего изобретения, которые очевидны специалисту в данной области техники.

Были предприняты усилия для обеспечения точности в отношении чисел (например, количества, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые ошибки и отклонения. Если не указано иное, доли представляют собой массовые доли, температура выражена в °C или равна температуре окружающей среды, а давление находится на уровне атмосферного или около него. Существует множество вариаций и комбинаций условий реакции, например концентрации компонентов, температур, давлений и других диапазонов и условий реакции, которые могут быть использованы для оптимизации чистоты и выхода продукта, получаемого в описанном способе. Для оптимизации таких условий процесса потребуется лишь разумное и рутинное экспериментирование.

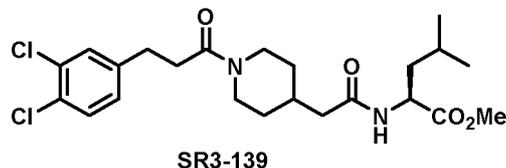


Общая процедура: Замещенную гидрохлоридную соль метиламинопропаноата (0,087 ммоль, 1,2 экв.) добавляли к смеси DIPEA (диизопропилэтиламин) (0,219 ммоль, 3,0 экв.), HATU (0,087 ммоль, 1,2 экв.) и 2-(1-(3-(3,4-дихлорфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоте (0,073 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМФ (1,5-2,0 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18-24 ч. и концентрировали при пониженном давлении. Полученное густое масло растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали 1 н. HCl (2 × 20 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2 × 20 мл). Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривают. Очистка колоночной флэш-хроматографией с использованием MeOH/ДХМ (0:100-10:90) в качестве элюента давала соответствующие амидированные продукты.



Пример 1. Метил (S)-3-циклогексил-2-(2-(1-(3-(3,4-дихлорфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR3-137)

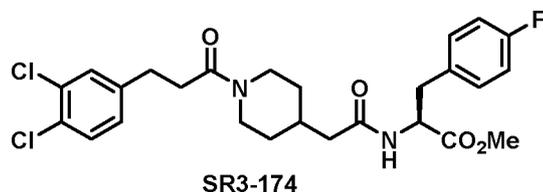
SR3-137 получали в виде белой пены (0,036 г, 95%) из гидрохлорида метил (S)-2-амино-3-циклогексилпропаноата (0,019 г, 0,087 ммоль), используя общий метод. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 5,0 мин, 75% MeOH, 25% вода (с 0,1% ТФА), 20 мин], <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 7,54 (уш, 1H), 7,52 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J$  = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 4,37 – 4,27 (м, 2H), 3,89 – 3,77 (м, 1H), 3,63 – 3,57 (м, 3H), 3,03 – 2,83 (м, 2H), 2,81 (т  $J$  = 7,6 Гц, 2H), 2,68 – 2,57 (м, 2H), 2,05 (д,  $J$  = 7,1 Гц, 2H), 1,94 – 1,82 (м, 1H), 1,72 – 1,56 (м, 8H), 1,55 – 1,44 (м, 2H), 1,39 – 1,22 (м, 2H), 1,22 – 1,05 (м, 3H), 1,04 – 0,76 (м, 4H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 511,2125, найдено 511. 2142;  $m/z$  рассчитано для C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 533,1944, найдено 533,1951; ВЭЖХ-МС (ИЭР+):  $m/z$  533,2 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 2. Метил (S)-4-метил-2-(2-(1-(3-(3,4-дихлорфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пентаноат (SR3-139)

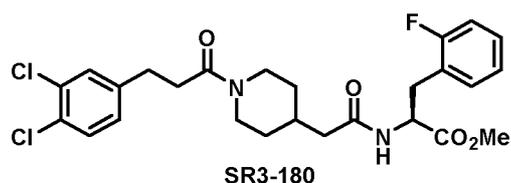
SR3-139 получали в виде белой пены (0,032 г, 94%) из гидрохлорида метил L-лейцината (0,016 г, 0,087 ммоль), используя общий метод. ВЭЖХ: >96% [ $t_R$  = 5,2 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,18 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (д,  $J$  = 2,1 Гц, 1H), 7,52 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 7,25 (дд,  $J$  = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 4,40 –

4,18 (м, 2H), 3,84 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,02 – 2,88 (м, 1H), 2,88 – 2,73 (м, 2H), 2,68 – 2,58 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 2,05 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,96 – 1,80 (м, 1H), 1,69 – 1,50 (м, 4H), 1,51 – 1,38 (м, 1H), 1,09 – 0,92 (м, 2H), 0,89 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3H), 0,84 (д,  $J = 6,5$  Гц, 3H). ). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  рассчитано для  $C_{23}H_{33}Cl_2N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup> 471,1812, найдено 471,1826;  $m/z$  рассчитано для  $C_{23}H_{32}Cl_2N_2O_4Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 493,1631, найдено 493,1646; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  471,3 [80%, (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  493,2 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 3. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(3,4-дихлорфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-фторфенил)пропаноат (SR3-174)

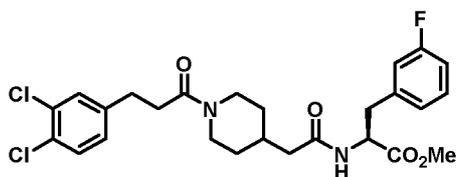
SR3-174 получали в виде белой пены (0,034 г, 89%) из гидрохлорида метил (S)-2-амино-3-(4-фторфенил) пропаноата (0,021 г, 0,087 ммоль) с использованием общей методики. ВЭЖХ: >99% [ $t_R = 5,1$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,27 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,53 (уш, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,10 (дд,  $J = 8,8, 1,8$  Гц, 2H), 4,50 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,04 (дд,  $J = 13,8, 5,2$  Гц, 1H), 2,91 – 2,75 (м, 4H), 2,61 (м, 2H), 2,48 – 2,36 (м, 1H), 1,97 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,35 (м, 1H), 0,99 – 0,70 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  рассчитано для  $C_{26}H_{30}Cl_2FN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup> 523,1561, найдено 523,1584;  $m/z$  рассчитано для  $C_{26}H_{29}Cl_2FN_2O_4 Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 545,1381, найдено 545,1493; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  545,2 [100%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 4. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(3,4-дихлорфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(2-фторфенил)пропаноат (SR3-180)

SR3-180 получали в виде белой пены (0,035 г, 92%) из гидрохлорида метил (S)-2-амино-3-(2-фторфенил) пропаноата (0,020 г, 0,087 ммоль), используя общий метод. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 5,2$  мин, 75% MeOH, 25% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,32 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 3H), 7,20 – 7,07 (м, 2H), 4,55 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,83 – 3,67 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,13 (дд,  $J = 13,9, 5,5$  Гц, 1H), 2,93 – 2,74 (м, 4H), 2,67 – 2,57 (м, 2H), 2,47 – 2,32 (м, 1H), 1,97 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,81 – 1,69 (м, 2H), 1,48 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 1,01 – 0,69 (м, 1H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  рассчитано для  $C_{26}H_{30}Cl_2FN_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup> 523,1561, найдено 523,1580;  $m/z$  рассчитано для  $C_{26}H_{29}$

$\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4 \text{ Na } (\text{M}+\text{Na})^+ 545,1381$ , найдено 545,1400; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  545,0 [100%,  $(\text{M}+\text{Na}^+)$ ].



Пример 5. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(3,4-дихлорфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(3-фторфенил)пропаноат (SR4-181)

SR3-181 получали в виде белой пены (0,032 г, 84%) из гидрохлорида метил (S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропаноата (0,020 г, 0,087 ммоль), используя общий метод. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 8,7 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-}d_6$ )  $\delta$  8,29 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,25 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 7,05 (м, 3H), 4,54 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,82 – 3,70 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,09 (дд,  $J$  = 13,8, 5,0 Гц, 1H), 2,96 – 2,76 (м, 4H), 2,61 (м, 2H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 1,97 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,34 (м, 1H), 1,01 – 0,71 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$   $(\text{M}+\text{H})^+ 523,1561$ , найдено 523,1567;  $m/z$  рассчитано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{29} \text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4 \text{ Na } (\text{M}+\text{Na})^+ 545,1381$ , найдено 545,1393; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  545,0 [60%,  $(\text{M}+\text{Na}^+)$ ].

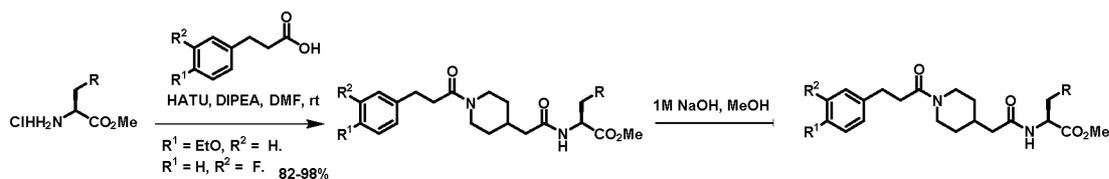
Общий метод 2

*N*-Вос-защищенное производное циклической карбоновой кислоты (0,200 г, 0,872 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл) в атмосфере Ar при комнатной температуре добавляли DIPEA (0,457 мл, 2,616 ммоль, 3 экв.), HATU (0,365 г, 0,959 ммоль, 1,1 экв.) и *N*-Тур(Bzl)-OMe.HCl (0,309 г, 0,959 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 16 часов и концентрировали. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали 1 н. HCl (2 × 20 мл) и насыщ. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (2 × 20 мл). Органический слой сушат ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривают. Очистка колоночной флэш-хроматографией с использованием MeOH/ДХМ (0:100-10:90) в качестве элюента давала белую пену (0,410 г, 94%).

Общий метод 3 гидролиза метиловых эфиров

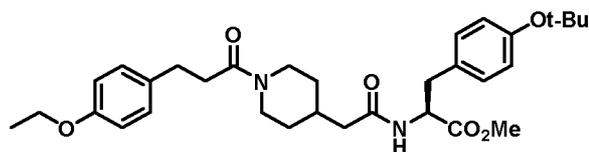
Аналог метилового эфира растворяли в MeOH или ТГФ (1,5 мл) и добавляли в смесь 1M NaOH или LiOH.H<sub>2</sub>O (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. и концентрировали при пониженном давлении. Полученную суспензию растворяли в воде и промывали Et<sub>2</sub>O (1 × 20 мл). Водный слой подкисляли и экстрагировали EtOAc (2 × 30 мл). Органический слой сушили и упаривали, получая производные *C*-концевой карбоновой кислоты.

Схема 1:



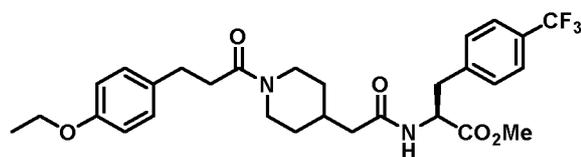
Общая процедура 4 сочетания пропионовой кислоты с С-концевым аминотетраметилэфиром

Соответствующую гидрохлоридную соль метиламинопропаноата (0,376 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в смесь DIPEA (0,939 ммоль, 3,0 экв.), HATU (0,376 ммоль, 1,2 экв.) и 2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,313 ммоль, 1,0 экв.) или 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,341 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DMF (1,5-2,0 мл) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18-24 ч. и концентрировали при пониженном давлении. Полученное густое масло растворяли в EtOAc (25 мл) и промывали 1 н. HCl (2 × 20 мл) и насыщ. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2 × 20 мл). Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривают. Очистка колоночной флэш-хроматографией с использованием MeOH/ДХМ (0:100-10:90) в качестве элюента давала соответствующие амидные продукты.



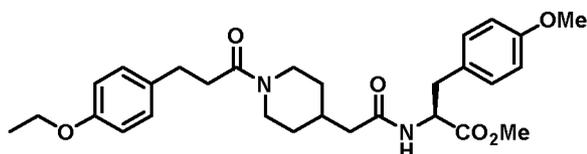
Пример 6. Метил (S)-3-(4-(трет-бутоксифенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR4-172)

SR4-172 получали в виде белой пены (0,162 г, 94%) из гидрохлорида Н-Тыр(OtBu)OMe (0,108 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 3,4 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,27 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 7,16 – 7,06 (м, 4H), 6,89 – 6,77 (м, 4H), 4,47 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,98 (к,  $J$  = 6,6 Гц, 2H), 3,79 – 3,65 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 2,99 (м, 1H), 2,90 – 2,61 (м, 6H), 2,47 – 2,34 (м, 1H), 1,98 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,33 – 1,28 (м, 3H), 1,28 – 1,20 (м, 9H), 1,01 – 0,72 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 553,3264;  $m/z$  C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 575,3091; ВЭЖХ-МС (ИЭР+):  $m/z$  553,4 [100% (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  570,2 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>].



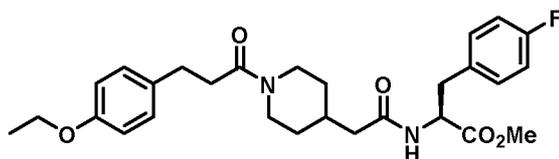
Пример 7. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-(трифторметил)фенил)пропаноат (SR4-173)

SR4-173 получали в виде белой пены (0,158 г, 92%) из гидрохлорида Н-Phe(4-CF<sub>3</sub>)-OMe (0,107 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [*t<sub>R</sub>* = 7,4 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,33 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,46 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,12 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,81 (дд, *J* = 8,5, 2,2 Гц, 2H), 4,60 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,98 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,77 – 3,65 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,18 (дд, *J* = 13,7, 4,9 Гц, 1H), 2,94 (дд, *J* = 13,8, 10,4 Гц, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,71 (м, 2H), 2,56 – 2,51 (м, 2H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 2,03 – 1,84 (м, 2H), 1,81 – 1,62 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,30 (т, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,24 (м, 1H), 0,95 – 0,65 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -60,8 (м). МСВР (ИЭР+): *m/z* C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 549,2569; *m/z* C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 571,2400; ВЭЖХ-МС (ИЭР+): *m/z* 549,2 [100% (M+H)<sup>+</sup>], *m/z* 571,2 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 8. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-метоксифенил)пропаноат (SR4-174)

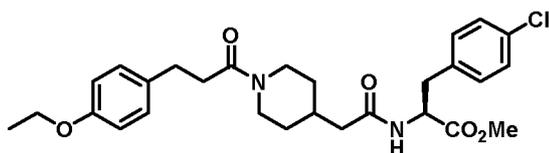
SR4-174 получали в виде белой пены (0,140 г, 88%) из гидрохлорида Н-Туг(OMe)-OMe (0,093 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [*t<sub>R</sub>* = 4,7 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,23 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (м, 4H), 6,83 (м, 4H), 4,46 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,98 (к, *J* = 6,9 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H, ротамер), 3,68 (с, 1H, ротамер), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд, *J* = 13,8, 5,2 Гц, 1H), 2,90 – 2,63 (м, 5H), 2,55 – 2,52 (м, 1H), 2,49 – 2,32 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,31 (т, *J* = 6,9 Гц, 3H), 1,30 – 1,24 (м, 1H), 1,00 – 0,72 (м, 2H). МСВР (ИЭР+): *m/z* C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup> 511,2794; *m/z* C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 533,2619; ВЭЖХ-МС (ИЭР+): *m/z* 511,2 [100% (M+H)<sup>+</sup>], *m/z* 533,2 [40%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 9. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-фторфенил)пропаноат (SR4-175)

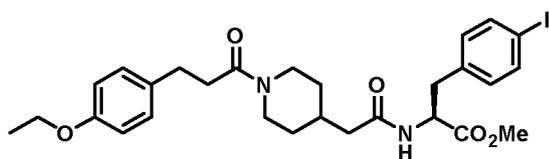
SR4-175 получали в виде белой пены (0,147 г, 94%) из гидрохлорида Н-Phe (4-F)-OMe (0,088 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [*t<sub>R</sub>* = 4,9 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (д,

$J = 8,1$  Гц, 1H), 7,30 – 7,21 (м, 2H), 7,21 – 7,04 (м, 4H), 6,82 (дд,  $J = 8,5$ , 2,2 Гц, 2H), 4,50 (дд,  $J = 13,2$ , 5,1 Гц, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,98 (к,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 3,83 – 3,69 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,04 (дд,  $J = 13,8$ , 5,1 Гц, 1H), 2,91 – 2,79 (м, 1H), 2,79 – 2,65 (м, 4H), 2,54 (м, 1H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,74 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,31 (т,  $J = 7,0$  Гц, 4H), 1,37 – 1,29 (м, 1H), 0,98 – 0,70 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -116,6 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  499,2599;  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  521,2417; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  499,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  521,2 [40%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 10. Метил (S)-3-(4-хлорфенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR4-176)

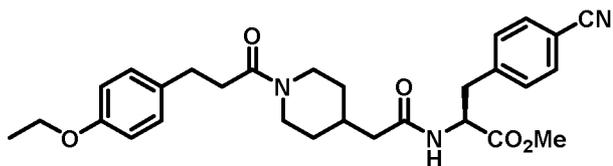
SR4-176 получали в виде белой пены (0,146 г, 91%) из гидрохлорида Н-Phe(4-Cl)-OMe (0,0128 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 10,1$  мин, 65% MeOH, 35% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (дд,  $J = 8,2$ , 2,3 Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,25 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,17 – 7,10 (м, 2H), 6,88 – 6,77 (м, 2H), 4,53 (ддд,  $J = 10,5$ , 8,1, 5,0 Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,98 (к,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 3,82 – 3,66 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,06 (дд,  $J = 10,9$ , 5,2 Гц, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,76 – 2,68 (м, 2H), 2,58 – 2,52 (м, 2H), 2,41 (м, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 2H), 1,45 (м, 1H), 1,31 (т,  $J = 6,9$  Гц, 4H), 1,30 – 1,22 (м, 1H), 1,01 – 0,67 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{ClN}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  515,2316;  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  537,2142; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  515,2 [100%, (M+H) $^+$ ];  $m/z$  537,2 [20%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 11. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)-3-(4-иодифенил)пропаноат (SR4-177)

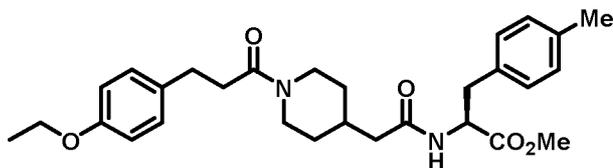
SR4-177 получали в виде белой пены (0,169 г, 90%) из гидрохлорида Н-Phe(4-I)-OMe (0,128 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 5,2$  мин, 75% MeOH, 25% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,32 – 8,20 (м, 1H), 7,63 (дд,  $J = 8,4$ , 1,9 Гц, 2H), 7,13 (дд,  $J = 8,4$ , 4,3 Гц, 2H), 7,04 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,87 – 6,77 (м, 2H), 4,52 (тд,  $J = 9,6$ , 5,0 Гц, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,98 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,80 – 3,68 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,03 (м, 1H), 2,95 – 2,67 (м, 4H), 2,55 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 1,94 (м, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,31 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,22 (м, 1H), 0,95 – 0,70 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{IN}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  607,1649;  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{IN}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  629,1475;

ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  607,2 [100%, (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  629,2 [20%, (M+Na)<sup>+</sup>].



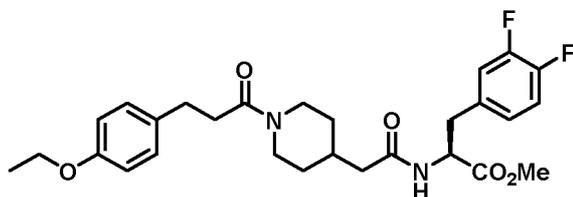
Пример 12. Метил (S)-3-(4-цианофенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR4-179)

SR4-179 получали в виде белой пены (0,130 г, 82%) из гидрохлорида Н-Phe(4-CN)-OMe (0,090 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 4,7 мин, 65% MeOH, 35% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,32 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 1H), 7,83 – 7,71 (м, 2H), 7,44 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 2H), 7,13 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 2H), 6,81 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 2H), 4,65 – 4,55 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,98 (к,  $J$  = 6,9 Гц, 2H), 3,81 – 3,68 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,17 (дд,  $J$  = 13,7, 5,1 Гц, 1H), 2,94 (дд,  $J$  = 13,8, 10,4 Гц, 1H), 2,89 – 2,78 (м, 1H), 2,78 – 2,66 (м, 2H), 2,60 – 2,53 (м, 2H), 2,48 – 2,32 (м, 1H), 1,94 (д,  $J$  = 7,3 Гц, 2H), 1,71 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,30 (т,  $J$  = 6,9 Гц, 3H), 1,33 – 1,25 (м, 1H) 0,98 – 0,66 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 506,2646;  $m/z$  C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 528,2471; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  506,2 [100% (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  528,2 [20%, (M+Na)<sup>+</sup>].



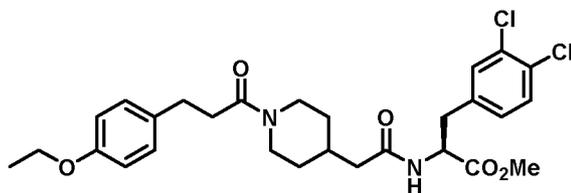
Пример 13. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(*p*-толил)пропаноат (SR4-180)

SR4-180 получали в виде белой пены (0,146 г, 94%) из гидрохлорида Н-Phe(4-Me)-OMe (0,086 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 6,8 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,19 – 7,02 (м, 6H), 6,82 (дд,  $J$  = 8,7, 2,7 Гц, 2H), 4,47 (ддд,  $J$  = 12,9, 9,8, 5,3 Гц, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,98 (к,  $J$  = 7,0 Гц, 2H), 3,79 – 3,66 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,00 (дд,  $J$  = 13,8, 5,1 Гц, 1H), 2,92 – 2,61 (м, 6H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 2,28 – 2,19 (м, 3H), 1,96 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,31 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 3H), 0,96 – 0,66 (м, 1H), 1,36 – 1,25 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 495,2846;  $m/z$  C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 517,2671; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  495,2 [100% (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  989,4 [60%, (2M+H)<sup>+</sup>].



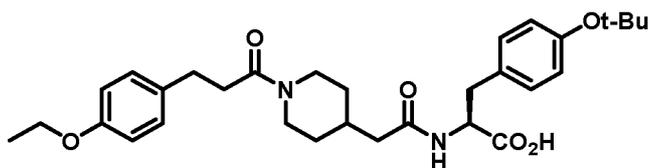
Пример 14. Метил (S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR4-181)

SR4-181 получали в виде белой пены (0,153 г, 95%) из гидрохлорида Н-Phe(3,4-F<sub>2</sub>)-ОМе (0,094 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [*t<sub>R</sub>* = 9,2 мин, 65% MeOH, 35% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41 – 7,24 (м, 2H), 7,12 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,07 (д, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,87 – 6,75 (м, 2H), 4,54 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,98 (к, *J* = 7,0 Гц, 2H), 3,83 – 3,68 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,07 (дд, *J* = 13,8, 5,0 Гц, 1H), 2,92 – 2,76 (м, 2H), 2,77 – 2,66 (м, 2H), 2,59 – 2,52 (м, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,01 – 1,90 (м, 2H), 1,81 – 1,68 (м, 1H), 1,56 – 1,41 (м, 1H), 1,30 (т, *J* = 7,0 Гц, 4H), 1,37 – 1,31 (м, 1H), 1,01 – 0,72 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -139,3 – -139,5 (м), -141,9 – -142,2 (м). МСВР (ИЭР+): *m/z* C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 517,2548; *m/z* C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 539,2334; ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 517,2 [100% (M+H)<sup>+</sup>], *m/z* 539,2 [20%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 15. Метил (S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR4-182)

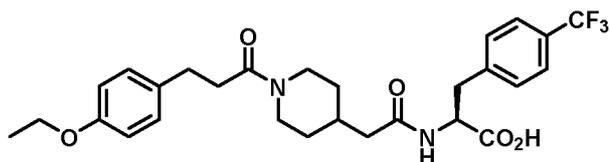
SR4-182 получали в виде белой пены (0,161 г, 94%) из гидрохлорида Н-Phe(3,4-Cl<sub>2</sub>)-ОМе (0,107 г, 0,376 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [*t<sub>R</sub>* = 6,4 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (м, 2H), 7,28 – 7,18 (м, 1H), 7,12 (дд, *J* = 8,4, 1,7 Гц, 2H), 6,82 (дд, *J* = 8,7, 2,4 Гц, 2H), 4,65 – 4,48 (м, 1H), 4,35 – 4,23 (м, 1H), 3,98 (к, *J* = 6,9 Гц, 2H), 3,81 – 3,66 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,16 – 3,01 (м, 1H), 2,90 – 2,76 (м, 2H), 2,76 – 2,66 (м, 2H), 2,57 – 2,52 (м, 2H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 2,02 – 1,88 (м, 2H), 1,79 – 1,60 (м, 1H), 1,51 – 1,40 (м, 1H), 1,31 (т, *J* = 7,0 Гц, 4H), 1,27 – 1,14 (м, 1H), 0,99 – 0,70 (м, 2H). МСВР (ИЭР+): *m/z* C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 549,1908; *m/z* C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 571,1734; ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 517,2 [100% (M+H)<sup>+</sup>], *m/z* 539,2 [20%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 16. Метил (S)-3-(4-(*tert*-Бутокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропановая кислота (SR4-183)

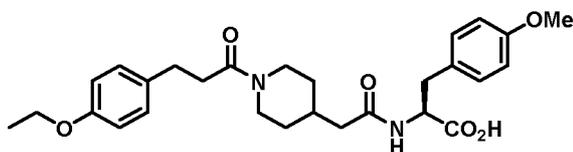
SR4-183 получали в виде белой пены (0,110 г, 89%) из SR4-172 (0,127 г, 0,230

ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 6,6$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% муравьиной кислотой), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (дд,  $J = 8,1, 2,3$  Гц, 1H), 7,12 (дд,  $J = 8,7, 2,9$  Гц, 4H), 6,90 – 6,73 (м, 4H), 4,49 – 4,37 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,98 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,80 – 3,59 (м, 1H), 3,03 (м, 1H), 2,93 – 2,59 (м, 5H), 2,50 – 2,27 (м, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,40 – 1,33 (м, 1H), 1,31 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,26 (с, 4,5H, ротамер), 1,22 (с, 4,5H, ротамер), 1,03 – 0,65 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_6$  (M+H) $^+$  539,3107;  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$  (M+Na) $^+$  561,2936; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  539,2 [100% (M+H) $^+$ ],  $m/z$  561,2 [10%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 17. (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетиамидо)-3-(4-(трифторметил)фенил)пропановая кислота (SR4-184)

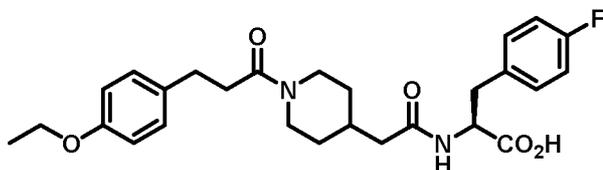
SR4-184 получали в виде белой пены (0,123 г, 93%) из SR4-173 (0,135 г, 0,246 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 6,0$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% муравьиной кислотой), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,81 (с, 1H), 8,18 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,16 – 7,07 (м, 2H), 6,81 (дд,  $J = 8,7, 2,6$  Гц, 2H), 4,61 – 4,49 (м, 1H), 4,31 – 4,19 (м, 1H), 3,98 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,78 – 3,59 (м, 1H), 3,19 (дд,  $J = 13,7, 4,6$  Гц, 1H), 2,91 (дд,  $J = 13,7, 10,5$  Гц, 1H), 2,86 – 2,63 (м, 4H), 2,48 – 2,56 (м, 1H), 2,46 – 2,30 (м, 1H), 1,94 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,77 – 1,67 (м, 1H), 1,44 (м, 1H), 1,31 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,27 – 1,17 (м, 1H), 0,94 – 0,68 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -60,8 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  535,2410;  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  557,2234; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  535,2 [100% (M+H) $^+$ ],  $m/z$  557,2 [50%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 18. (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетиамидо)-3-(4-метоксифенил)пропановая кислота (SR5-001)

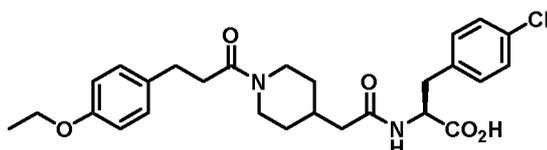
SR5-001 получали в виде белой пены (0,101 г, 90%) из SR4-174 (0,227 г, 0,246 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 3,7$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% муравьиной кислотой), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,19 – 7,07 (м, 4H), 6,86 – 6,77 (м, 4H), 4,47 – 4,34 (м, 1H), 4,33 – 4,19 (м, 1H), 3,97 (к,  $J = 6,9$ , 2H), 3,71 (с, 2H, ротамер), 3,67 (с, 1H, ротамер), 3,00 (дд,  $J = 13,8, 4,6$  Гц, 1H), 2,90 – 2,77 (м, 1H), 2,77 – 2,63 (м, 3H), 2,55 – 2,51 (м, 2H), 2,44 – 2,33 (м, 1H), 2,00 –

1,92 (м, 2H), 1,77 – 1,68 (м, 1H), 1,53 – 1,41 (м, 1H), 1,30 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,24 (м, 1H), 0,95 – 0,70 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{28}H_{37}N_2O_6$  (M+H)<sup>+</sup> 497,2639;  $m/z$   $C_{28}H_{36}N_2O_6Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 519,2463; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  497,2 [100% (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  993,4 [60%, (2M+H)<sup>+</sup>].



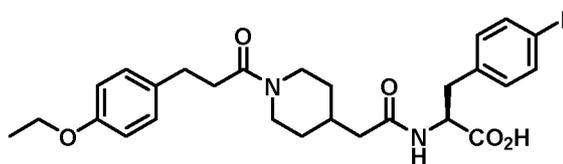
Пример 19. (S)-2-(2-(1-(3-(4-Этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)-3-(4-фторфенил)пропановая кислота (SR5-002)

SR5-002 получали в виде белой пены (0,098 г, 97%) из SR4-175 (0,104 г, 0,209 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 6,4$  мин, 65% MeOH, 35% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,19 – 8,06 (м, 1H), 7,33 – 7,20 (м, 2H), 7,20 – 7,04 (м, 4H), 6,82 (дд,  $J = 8,6, 2,8$  Гц, 2H), 4,45 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,98 (к,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 3,80 – 3,63 (м, 1H), 3,07 (дд,  $J = 13,8, 4,6$  Гц, 1H), 2,91 – 2,75 (м, 2H), 2,77 – 2,61 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 2,45 – 2,33 (м, 1H), 1,95 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,82 – 1,64 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,31 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,33 – 1,25 (м, 1H), 0,97 – 0,68 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -116,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{27}H_{34}FN_2O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 485,2443;  $m/z$   $C_{27}H_{33}FN_2O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 507,2269; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  485,2 [100%, (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  507,2 [20%, (M+Na)<sup>+</sup>].



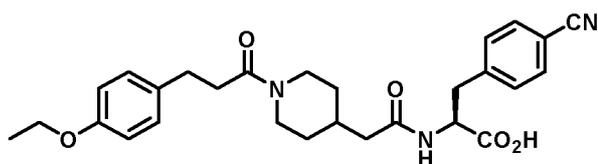
Пример 20. (S)-3-(4-Хлорфенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропановая кислота (SR5-003)

SR5-003 получали в виде белой пены (0,094 г, 92%) из SR4-176 (0,105 г, 0,203 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 5,7$  мин, 75% MeOH, 25% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,14 (дд,  $J = 8,5, 1,9$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,25 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,13 (дд,  $J = 8,6, 3,4$  Гц, 2H), 6,82 (дд,  $J = 8,6, 2,9$  Гц, 2H), 4,51 – 4,42 (м, 1H), 4,33 – 4,23 (м, 1H), 3,98 (к,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 3,81 – 3,64 (м, 1H), 3,08 (дд,  $J = 14,1, 4,9$  Гц, 1H), 2,91 – 2,76 (м, 2H), 2,76 – 2,65 (м, 3H), 2,52 (м, 1H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 2H), 1,77 – 1,65 (м, 1H), 1,53 – 1,41 (м, 1H), 1,31 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,29 – 1,15 (м, 1H), 0,97 – 0,63 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{27}H_{34}ClN_2O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 501,2146;  $m/z$   $C_{27}H_{33}ClN_2O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 523,1973; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  501,2 [100% (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР-):  $m/z$  499,0 [10%, (M-H)<sup>-</sup>].



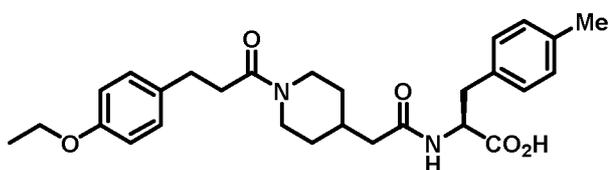
Пример 21. (S)-2-(2-(1-(3-(4-Этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-иодофенил)пропановая кислота (SR5-004)

SR5-004 получали в виде белой пены (0,130 г, 96%) из SR4-177 (0,139 г, 0,229 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 6,6 мин, 75% MeOH, 25% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,7 (уш, 1H), 8,13 (д,  $J$  = 8,5 Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J$  = 8,3, 2,0 Гц, 2H), 7,19 – 7,10 (м, 2H), 7,04 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 6,82 (дд,  $J$  = 8,7, 3,2 Гц, 2H), 4,47 (ддд,  $J$  = 10,6, 8,4, 4,6 Гц, 1H), 4,34 – 4,22 (м, 1H), 3,98 (к,  $J$  = 6,9 Гц, 2H), 3,79 – 3,64 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,89 – 2,63 (м, 5H), 2,60 – 2,52 (м, 1H), 2,45 – 2,32 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 2H), 1,76 – 1,64 (м, 1H), 1,52 – 1,39 (м, 1H), 1,31 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 3H), 1,28 – 1,15 (м, 1H), 0,94 – 0,70 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{IN}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  593,1495;  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{IN}_2\text{O}_5$  Na (M+Na) $^+$  615,1324; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  593,2 [100% (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  591,0 [50%, (M-H) $^-$ ].



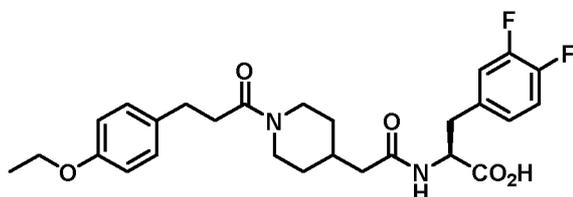
Пример 22. (S)-3-(4-Цианофенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропановая кислота (SR5-005)

SR5-005 получали в виде белой пены (0,093 г, 89%) из SR4-179 (0,108 г, 0,213 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 6,1 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 7,76 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 2H), 7,43 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 7,12 (дд,  $J$  = 8,7, 2,5 Гц, 2H), 6,90 – 6,73 (м, 2H), 4,59 – 4,46 (м, 1H), 4,32 – 4,19 (м, 1H), 3,98 (к,  $J$  = 7,0 Гц, 2H), 3,79 – 3,65 (м, 1H), 3,18 (дд,  $J$  = 13,7, 4,6 Гц, 1H), 2,98 – 2,77 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 2,58 – 2,53 (м, 2H), 2,47 – 2,33 (м, 1H), 1,97 – 1,87 (м, 2H), 1,75 – 1,66 (м, 1H), 1,51 – 1,38 (м, 1H), 1,30 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 3H), 1,28 – 1,21 (м, 1H), 0,94 – 0,69 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$  (M+H) $^+$  492,2486;  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  514,2317; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  492,2 [80%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  490,0 [50%, (M-H) $^-$ ].



Пример 23. (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)-3-(*p*-толил)пропановая кислота (SR5-006)

SR5-006 получали в виде белой пены (0,120 г, 93%) из SR4-180 (0,132 г, 0,267 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 8,2 мин, 65% MeOH, 35% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,63 (с, 1H), 8,09 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 7,26 – 6,99 (м, 6H), 6,82 (дд,  $J$  = 8,5, 3,6 Гц, 2H), 4,43 (м, 1H), 4,35 – 4,20 (м, 1H), 3,98 (к,  $J$  = 6,9 Гц, 2H), 3,81 – 3,63 (м, 1H), 3,02 (дд,  $J$  = 14,0, 4,6 Гц, 1H), 2,89 – 2,67 (м, 4H), 2,52 (м, 2H), 2,44 – 2,33 (м, 1H), 2,26 (с, 1H, ротамер), 2,23 (с, 1H, ротамер), 1,98 – 1,85 (м, 2H), 1,80 – 1,65 (м, 1H), 1,51 – 1,40 (м, 1H), 1,31 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 3H), 1,29 – 1,22 (м, 1H), 0,99 – 0,63 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  481,2674;  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  503,2522; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  481,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  479,4 [60%, (M-H)].



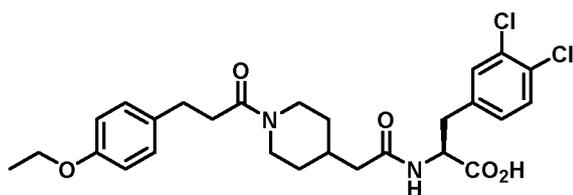
Пример

24.

(S)-3-(3,4-Дифторфенил)-2-(2-(1-(3-(4-

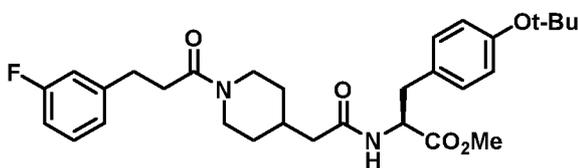
этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропановая кислота (SR5-007)

SR5-007 получали в виде белой пены (0,110 г, 95%) из SR4-181 (0,119 г, 0,230 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 7,4 мин, 65% MeOH, 35% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,73 (с, 1H), 8,15 (д,  $J$  = 9,0 Гц, 1H), 7,42 – 7,24 (м, 2H), 7,12 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 2H), 7,08 (м, 1H), 6,81 (дд,  $J$  = 8,7, 2,3 Гц, 2H), 4,55 – 4,40 (м, 1H), 4,33 – 4,21 (м, 1H), 3,98 (к,  $J$  = 7,0 Гц, 2H), 3,81 – 3,65 (м, 1H), 3,09 (дд,  $J$  = 13,9, 4,6 Гц, 1H), 2,90 – 2,67 (м, 5H), 2,51 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,02 – 1,93 (м, 2H), 1,78 – 1,69 (м, 1H), 1,54 – 1,41 (м, 1H), 1,30 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 3H), 1,33 – 1,27 (м, 1H), 1,04 – 0,68 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -139,5 (т,  $J$  = 22,0 Гц);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -139,3 – -139,5 (м), -142,3 (дд,  $J$  = 22,2, 17,1 Гц). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  503,2344;  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  525,2171; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  503,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  501,2 [100%, (M-H)].



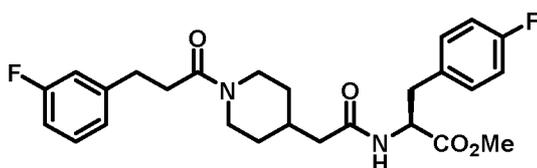
Пример 25. (S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропановая кислота (SR5-008)

SR5-008 получали в виде белой пены (0,109 г, 82%) из SR4-182 (0,134 г, 0,243 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 8,3$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,16 (дд,  $J = 8,6, 4,0$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,24 (ддд,  $J = 8,4, 3,8, 2,1$  Гц, 1H), 7,12 (дд,  $J = 8,7, 2,7$  Гц, 2H), 6,81 (дд,  $J = 8,6, 3,0$  Гц, 2H), 4,51 (тд,  $J = 9,6, 8,9, 4,4$  Гц, 1H), 4,33 – 4,22 (м, 1H), 4,02 – 3,92 (м, 2H), 3,80 – 3,62 (м, 1H), 3,17 – 3,05 (м, 1H), 2,88 – 2,61 (м, 5H), 2,54 (м, 1H), 2,47 – 2,32 (м, 1H), 1,93 (д,  $J = 13,3$  Гц, 2H), 1,70 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,31 (т,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,18 (м, 1H), 0,97 – 0,67 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  535,1753;  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  557,1576; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  535,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  533,1 [100%, (M-H) $^-$ ].



Пример 26. Метил (S)-3-(4-(трет-бутоксифенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR5-012)

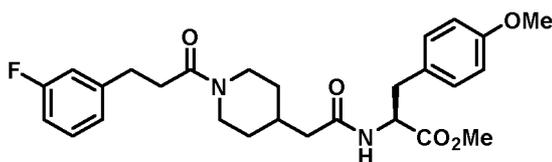
SR5-012 получали в виде белой пены (0,169 г, 94%) из гидрохлорида Н-Тур(ОtBu)-ОМе (0,118 г, 0,409 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 3,5$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (дд,  $J = 7,9, 2,3$  Гц, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 1H), 7,15 – 7,04 (м, 4H), 7,01 (м, 1H), 6,86 (дд,  $J = 8,5, 3,5$  Гц, 2H), 4,55 – 4,42 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 3,81 – 3,68 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 3,04 – 2,93 (м, 1H), 2,91 – 2,70 (м, 4H), 2,59 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 1,97 (м, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,26 (с, 5H, ротамер), 1,22 (с, 4H, ротамер), 0,98 – 0,71 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,8 – -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{FN}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  527,2914;  $m/z$   $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  549,2728; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  527,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  549,2 [90%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 27. Метил (S)-3-(4-фторфенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR5-013)

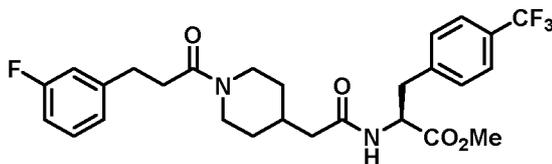
SR5-013 получали в виде белой пены (0,152 г, 95%) из гидрохлорида Н-Phe(4-F)-ОМе (0,096 г, 0,409 ммоль) с использованием общего способа 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 4,8$

мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,40 – 7,20 (м, 3H), 7,18 – 7,06 (м, 4H), 7,00 (т,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 4,50 (ддд,  $J = 14,3, 9,0, 5,7$  Гц, 1H), 4,33 – 4,18 (м, 1H), 3,83 – 3,69 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,04 (дд,  $J = 13,8, 5,2$  Гц, 1H), 2,95 – 2,73 (м, 4H), 2,60 (м, 2H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,81 – 1,67 (м, 1H), 1,53 – 1,43 (м, 1H), 1,40 – 1,27 (м, 1H), 0,99 – 0,72 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,8 – -113,9 (м), -116,56 – -116,71 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  473,2246;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  495,2061; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  495,2 [60%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  549,2 [50%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 28. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамино)-3-(4-метоксифенил)пропаноат (SR5-014)

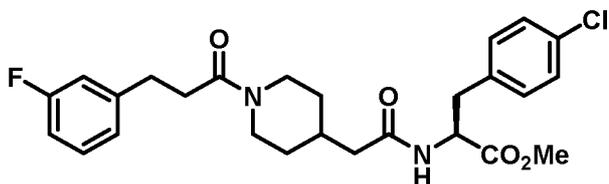
SR5-014 получали в виде белой пены (0,156 г, 94%) из гидрохлорида Н-Туг(ОМе)-ОМе (0,100 г, 0,409 ммоль) с использованием общего способа 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 4,8$  мин, 55% MeOH, 45% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,13 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,09 (м, 2H), 7,04 – 6,93 (м, 1H), 6,83 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,45 (ддд,  $J = 10,2, 7,7, 4,9$  Гц, 1H), 4,33 – 4,22 (м, 1H), 3,82 – 3,72 (м, 1H), 3,72 (с, 1,5H), 3,68 (с, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J = 13,8, 5,2$  Гц, 1H), 2,93 – 2,71 (м, 4H), 2,60 (м, 2H), 2,48 – 2,36 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,79 – 1,70 (м, 1H), 1,56 – 1,42 (м, 1H), 1,37 – 1,21 (м, 1H), 0,96 – 0,73 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,8 – -114,0 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  485,2440;  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  507,2258; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  485,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  507,2 [10%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 29. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамино)-3-(4-(трифторметил)фенил)пропаноат (SR5-015)

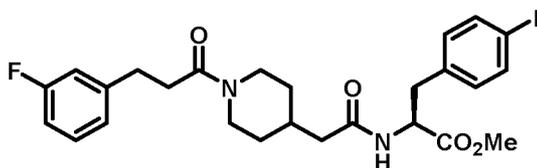
SR5-015 получали в виде белой пены (0,172 г, 97%) из гидрохлорида Н-Phe(4-CF $_3$ )-ОМе (0,116 г, 0,409 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 10,2$  мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,37 – 7,26 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 4,66 – 4,54 (м, 1H), 4,33 – 4,17 (м, 1H), 3,82 – 3,66 (м, 1H), 3,64 (с, 2H), 3,18 (дд,  $J = 13,7, 5,0$  Гц, 1H), 2,94 (дд,  $J = 13,4, 11,0$  Гц, 1H), 2,89 – 2,73 (м, 4H), 2,59 (м,

1H), 2,49 – 2,34 (м, 1H), 2,03 – 1,87 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,45 (м,  $J = 13,1$  Гц, 1H), 1,29 – 1,21 (м, 1H), 0,99 – 0,65 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -60,8 (м), -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  523,2209;  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  545,2027; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  523,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  545,2 [100%, (M+Na) $^+$ ].



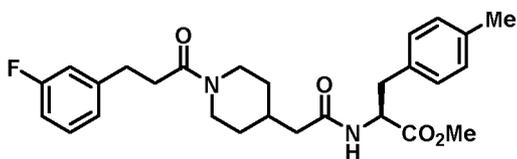
Пример 30. Метил (S)-3-(4-хлорфенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-016)

SR5-016 получали в виде белой пены (0,154 г, 93%) из гидрохлорида Н-Phe(4-Cl)-OMe (0,102 г, 0,409 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 7,4$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,28 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,43 – 7,27 (м, 3H), 7,25 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,13 – 7,04 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 4,53 (тд,  $J = 9,2, 8,8, 5,1$  Гц, 1H), 4,35 – 4,22 (м, 1H), 3,83 – 3,71 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,12 – 3,00 (м, 1H), 2,91 – 2,76 (м, 4H), 2,60 (м, 2H), 2,48 – 2,36 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,77 – 1,64 (м, 1H), 1,54 – 1,42 (м, 1H), 1,35 – 1,21 (м, 1H), 0,98 – 0,69 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClFN}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  489,1943;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  511,1761; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  489,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  545,2 [10%, (M+Na) $^+$ ].



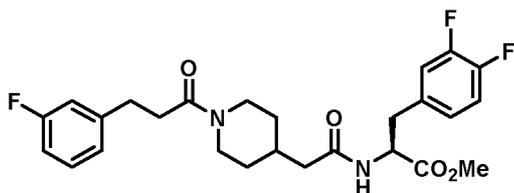
Пример 31. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-иодифенил)пропаноат (SR5-017)

SR5-017 получали в виде белой пены (0,189 г, 95%) из гидрохлорида Н-Phe(4-I)-OMe (0,140 г, 0,409 ммоль) с использованием общего способа 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 5,2$  мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,27 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,36 – 7,27 (м, 1H), 7,16 – 7,07 (м, 2H), 7,04 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,04 – 6,96 (м, 1H), 4,52 (ддд,  $J = 10,3, 8,1, 5,0$  Гц, 1H), 4,36 – 4,21 (м, 1H), 3,83 – 3,70 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,10 – 2,98 (м, 1H), 2,92 – 2,75 (м, 4H), 2,66 – 2,58 (м, 2H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 2,04 – 1,84 (м, 2H), 1,77 – 1,64 (м, 1H), 1,52 – 1,39 (м, 1H), 1,38 – 1,18 (м, 1H), 1,00 – 0,64 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,8 – -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FIN}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  581,1298;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FIN}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  603,1114; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  581,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  603,2 [50%, (M+Na) $^+$ ].



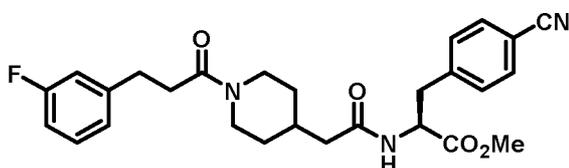
Пример 32. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамида)-3-(п-толил)пропаноат (SR5-018)

SR5-018 получали в виде белой пены (0,151 г, 94%) из гидрохлорида Н-Phe(4-Me)-OMe (0,094 г, 0,409 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 7,1 мин, 45% MeOH, 55% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,38 – 7,25 (м, 1H), 7,25 – 7,03 (м, 6H), 7,04 – 6,93 (м, 1H), 4,55 – 4,41 (м, 1H), 4,35 – 4,20 (м, 1H), 3,81 – 3,68 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,00 (дд,  $J$  = 13,8, 5,1 Гц, 1H), 2,91 – 2,73 (м, 4H), 2,66 – 2,56 (м, 2H), 2,48 – 2,36 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,96 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,74 (с, 1H), 1,56 – 1,39 (м, 1H), 1,38 – 1,20 (м, 1H), 0,94 – 0,69 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,8 – -114,0 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  469,2491;  $m/z$   $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  491,2308; ВЭЖХ-МС (ИЭР+):  $m/z$  469,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  491,2 [40%, (M+Na) $^+$ ].



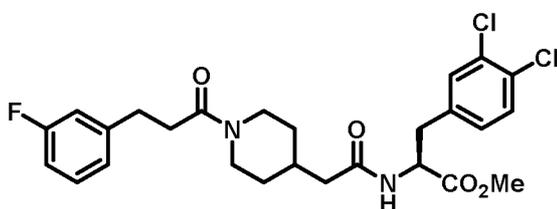
Пример 33. Метил (S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамида)пропаноат (SR5-019)

SR5-019 получали в виде белой пены (0,158 г, 95%) из гидрохлорида Н-Phe(3,4-F<sub>2</sub>)-OMe (0,103 г, 0,409 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 5,3 мин, 45% MeOH, 55% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,29 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 7,38 – 7,25 (м, 3H), 7,15 – 7,03 (м, 3H), 7,03 – 6,96 (м, 1H), 4,60 – 4,48 (м, 1H), 4,33 – 4,21 (м, 1H), 3,83 – 3,69 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,07 (дд,  $J$  = 13,8, 5,0 Гц, 1H), 2,93 – 2,77 (м, 4H), 2,60 (м, 2H), 2,48 – 2,39 (м, 1H), 2,02 – 1,92 (м, 2H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,55 – 1,40 (м, 1H), 1,39 – 1,28 (м, 1H), 0,92 – 0,74 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м), -139,4 (м), -142,08 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  491,2154;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  513,1963; ВЭЖХ-МС (ИЭР+):  $m/z$  491,2 [100% (M+H) $^+$ ],  $m/z$  513,2 [50%, (M+Na) $^+$ ].



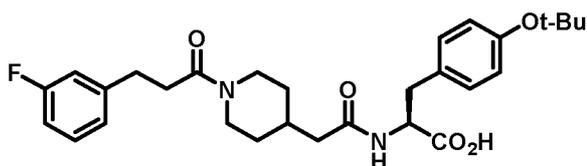
Пример 34. Метил (S)-3-(4-цианофенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR5-021)

SR5-021 получали в виде белой пены (0,160 г, 98%) из гидрохлорида Н-Phe(3,4-Cl<sub>2</sub>)-ОМе (0,098 г, 0,409 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [*t<sub>R</sub>* = 4,7 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,37 – 8,28 (м, 1H), 7,76 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 7,44 (д, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,37 – 7,26 (м, 1H), 7,14 – 7,05 (м, 2H), 7,00 (тд, *J* = 8,8, 2,6 Гц, 1H), 4,65 – 4,52 (м, 1H), 4,34 – 4,23 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,17 (дд, *J* = 13,8, 5,0 Гц, 1H), 2,94 (дд, *J* = 13,8, 10,4 Гц, 1H), 2,91 – 2,76 (м, 3H), 2,68 – 2,55 (м, 2H), 2,49 – 2,33 (м, -1H), 2,00 – 1,89 (м, 2H), 1,80 – 1,65 (м, 1H), 1,52 – 1,40 (м, 1H), 1,36 – 1,24 (м, 1H), 0,98 – 0,70 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -113,9 (м). МСВР (ИЭР+): *m/z* C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 480,2288; *m/z* C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 502,2106; ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 480,2 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], *m/z* 502,2 [50%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 35. Метил (S)-3-(3,4-дихлорфенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR5-022)

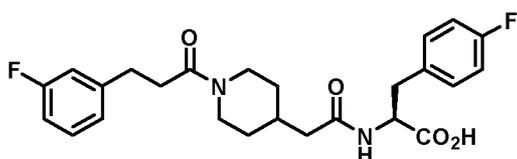
SR5-022 получали в виде белой пены (0,170 г, 95%) из гидрохлорида Н-Phe(3,4-Cl<sub>2</sub>)-ОМе (0,116 г, 0,409 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [*t<sub>R</sub>* = 6,2 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,30 (д, *J* = 4,2 Гц, 1H), 7,60 – 7,47 (м, 2H), 7,35 – 7,27 (м, 1H), 7,27 – 7,20 (м, 1H), 7,13 – 7,04 (м, 2H), 7,04 – 6,96 (м, 1H), 4,58 (ддд, *J* = 14,6, 7,2, 4,5 Гц, 1H), 4,33 – 4,24 (м, 1H), 3,81 – 3,67 (м, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,15 – 3,05 (м, 1H), 2,92 – 2,77 (м, 4H), 2,66 – 2,54 (м, 2H), 2,49 – 2,33 (м, -1H), 2,02 – 1,88 (м, 2H), 1,77 – 1,65 (м, 1H), 1,52 – 1,40 (м, 1H), 1,35 – 1,14 (м, 1H), 0,95 – 0,71 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -113,8 – -113,9 (м). МСВР (ИЭР+): *m/z* C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 480,2288; *m/z* C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 502,2106; ВЭЖХ–МС (ИЭР+): *m/z* 480,2 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], *m/z* 502,2 [50%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 36. (S)-3-(4-(трет-Бутоксифенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропановая кислота (SR5-023)

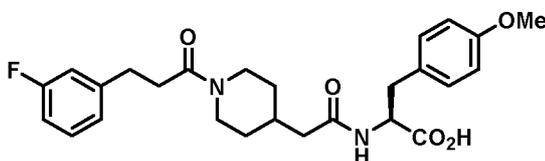
SR5-023 получали в виде белой пены (0,119 г, 93%) из SR5-012 (0,131 г, 0,248

ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 5,8$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% муравьиной кислоты), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,36 – 7,25 (м, 1H), 7,19 – 7,05 (м, 4H), 7,00 (м, 1H), 6,90 – 6,81 (м, 2H), 4,50 – 4,37 (м, 1H), 4,32 – 4,19 (м, 1H), 3,83 – 3,61 (м, 1H), 3,09 – 2,96 (м, 1H), 2,90 – 2,68 (м, 4H), 2,63 – 2,54 (м, 2H), 2,49 – 2,38 (м, -1H), 2,03 – 1,92 (м, -2H), 1,83 – 1,69 (м, 1H), 1,58 – 1,42 (м, 1H), 1,42 – 1,31 (м, 1H), 1,31 – 1,16 (м, 9H), 0,99 – 0,68 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{FN}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  513,2751;  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  535,2582; ВЭЖХ-МС (ИЭР+):  $m/z$  513,2 [80%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  511,2 [100%, (M-H) $^-$ ].



Пример 37. (S)-3-(4-фторфенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропановая кислота (SR5-024)

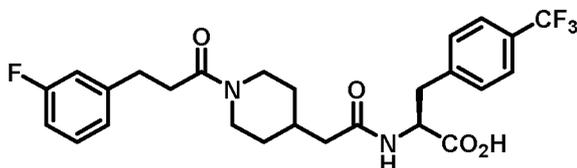
SR5-024 получали в виде белой пены (0,094 г, 95%) из SR5-013 (0,102 г, 0,216 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 8,3$  мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,38 – 7,25 (м, 2H), 7,13 – 7,04 (м, 4H), 7,00 (дд,  $J = 10,0, 7,8$  Гц, 3H), 4,27 (т,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 4,04 (тт,  $J = 7,1, 3,8$  Гц, 1H), 3,76 (т,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 3,05 (дд,  $J = 14,3, 4,9$  Гц, 1H), 2,94 – 2,78 (м, 3H), 2,76 – 2,67 (м, 1H), 2,67 – 2,53 (м, 2H), 2,50 – 2,37 (м, 1H), 1,98 – 1,86 (м, 2H), 1,81 – 1,68 (м, 1H), 1,57 – 1,46 (м, 1H), 1,46 – 1,33 (м, 1H), 1,00 – 0,71 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м), -116,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  459,2092;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  481,1918; ВЭЖХ-МС (ИЭР+):  $m/z$  459,2 [80%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  457,2 [50%, (M-H) $^-$ ].



Пример 38. (S)-2-(2-(1-(3-(3-Фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-метоксифенил)пропановая кислота (SR5-025)

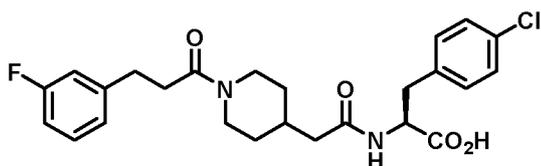
SR5-025 получали в виде белой пены (0,104 г, 95%) из SR5-014 (0,113 г, 0,233 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 8,3$  мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,62 (с, 1H), 8,09 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 7,37 – 7,27 (м, 1H), 7,14 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,12 – 7,05 (м, 2H), 7,05 – 6,95 (м, 1H), 6,83 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,49 – 4,34 (м, 1H), 4,34 – 4,18 (м, 1H), 3,80 – 3,73 (м, 1H), 3,72 (с,

1,5H, ротамер), 3,68 (с, 1,5H, ротамер), 3,00 (дд,  $J = 13,9, 4,6$  Гц, 1H), 2,94 – 2,77 (м, 3H), 2,74 (дд,  $J = 13,8, 10,3$  Гц, 1H), 2,67 – 2,56 (м, 2H), 2,49 – 2,32 (м, -1H), 2,05 – 1,83 (м, 2H), 1,83 – 1,64 (м, 1H), 1,56 – 1,40 (м, 1H), 1,37 – 1,20 (м, 1H), 0,97 – 0,67 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  471,2287;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  493,2115; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  471,2 [80%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  469,2 [40%, (M-H) $^-$ ].



Пример 39. (S)-2-(2-(1-(3-(3-Фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-(трифторметил)фенил)пропановая кислота (SR5-026)

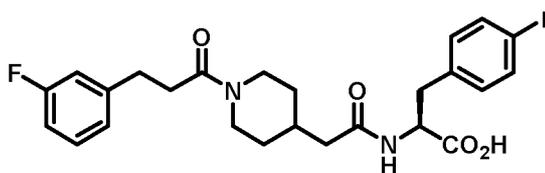
SR5-026 был получен в виде белой пены (0,128 г, 96%) из SR5-015 (0,137 г, 0,262 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 5,2$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,20 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,37 – 7,24 (м, 1H), 7,12 – 7,06 (м, 2H), 7,05 – 6,94 (м, 1H), 4,54 (ддд,  $J = 10,3, 8,4, 4,9$  Гц, 1H), 4,31 – 4,17 (м, 1H), 3,81 – 3,61 (м, 1H), 3,19 (дд,  $J = 13,8, 4,6$  Гц, 1H), 2,90 (дд,  $J = 13,4, 10,9$  Гц, 1H), 2,85 – 2,69 (м, 3H), 2,65 – 2,53 (м, 2H), 2,48 – 2,31 (м, 1H), 1,97 – 1,89 (м, 2H), 1,81 – 1,64 (м, 1H), 1,50 – 1,40 (м, 1H), 1,27 – 1,16 (м, 1H), 0,94 – 0,65 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -60,79, (с),  $\delta$  -113,8 – -114,0 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  509,2051;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  531,1879; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  509,2 [80%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  531,2 [40%, (M-H) $^-$ ].



Пример 40. (S)-3-(4-Хлорфенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропановая кислота (SR5-027)

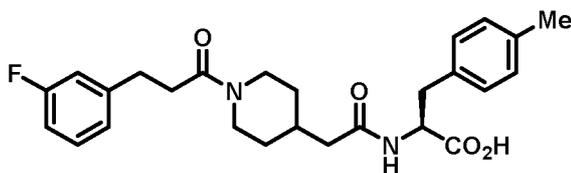
SR5-027 получали в виде белой пены (0,121 г, 90%) из SR5-016 (0,138 г, 0,282 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 4,8$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,74 (с, 1H), 8,15 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,36 – 7,28 (м, 3H), 7,25 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,13 – 7,05 (м, 2H), 7,00 (тт,  $J = 9,0, 2,8$  Гц, 1H), 4,53 – 4,42 (м, 1H), 4,32 – 4,22 (м, 1H), 3,81 – 3,67 (м, 1H), 3,08 (дд,  $J = 13,6, 4,6$  Гц, 1H), 2,90 – 2,74 (м, 4H), 2,66 – 2,55 (м, 2H), 2,49 – 2,34 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 2H), 1,81 – 1,65 (м, 1H), 1,53 – 1,40 (м, 1H), 1,32 – 1,20 (м, 1H), 0,97 – 0,70 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{ClFN}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  475,1788;  $m/z$

$C_{25}H_{28}ClFN_2O_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> 497,1614; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  475,2 [100%, ( $M+H$ )<sup>+</sup>], (ИЭР-):  $m/z$  473,2 [100%, ( $M-H$ )<sup>-</sup>].



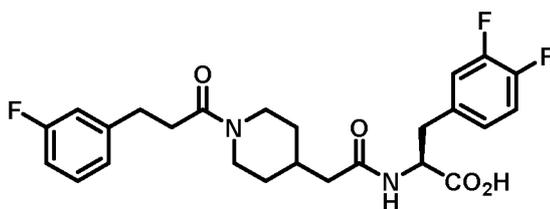
Пример 41. (S)-2-(2-(1-(3-(3-Фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-иодофенил)пропановая кислота (SR5-028)

SR5-028 был получен в виде белой пены (0,151 г, 95%) из SR5-017 (0,162 г, 0,279 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 4,3 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,14 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 7,41 – 7,21 (м, 1H), 7,15 – 7,05 (м, 2H), 7,04 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,04 – 6,96 (м, 1H), 4,56 – 4,36 (м, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,84 – 3,67 (м, 1H), 3,09 – 2,95 (м, 1H), 2,91 – 2,68 (м, 4H), 2,67 – 2,58 (м, 2H), 2,48 – 2,34 (м, 1H), 1,98 – 1,87 (м, 2H), 1,79 – 1,63 (м, 1H), 1,49 – 1,40 (м, 1H), 1,35 – 1,16 (м, 1H), 0,97 – 0,68 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{25}H_{29}FIN_2O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 567,1142;  $m/z$   $C_{25}H_{28}FIN_2O_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> 589,0970; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  567,2 [80%, ( $M+H$ )<sup>+</sup>], (ИЭР-):  $m/z$  565,2 [100%, ( $M-H$ )<sup>-</sup>].



Пример 42. (S)-2-(2-(1-(3-(3-Фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(*p*-толил)пропановая кислота (SR5-030)

SR5-030 получали в виде белой пены (0,079 г, 87%) из SR5-018 (0,094 г, 0,201 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 6,2 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 12,63 (с, 1H), 8,10 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 7,36 – 7,26 (м, 1H), 7,22 – 7,04 (м, 6H), 7,04 – 6,93 (м, 1H), 4,53 – 4,35 (м, 1H), 4,35 – 4,18 (м, 1H), 3,85 – 3,63 (м, 1H), 3,06 – 2,98 (м, 1H), 2,94 – 2,65 (м, 4H), 2,65 – 2,54 (м, 2H), 2,48 – 2,33 (м, 1H), 2,26 (с, 1,5H, ротамер), 2,23 (с, 1,5H, ротамер), 1,99 – 1,86 (м, 2H), 1,82 – 1,65 (м, 1H), 1,53 – 1,40 (м, 1H), 1,36 – 1,21 (м, 1H), 0,97 – 0,66 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{26}H_{32}FN_2O_4$  ( $M+H$ )<sup>+</sup> 455,2331;  $m/z$   $C_{26}H_{31}FN_2O_4Na$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup> 477,2155; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  456,2 [80%, ( $M+H$ )<sup>+</sup>], (ИЭР-):  $m/z$  453,2 [60%, ( $M-H$ )<sup>-</sup>].



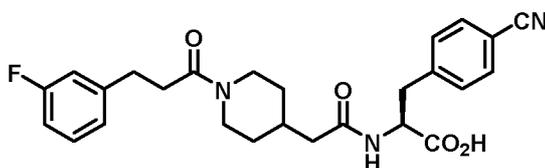
Пример

43.

(S)-3-(3,4-Дифторфенил)-2-(2-(1-(3-(3-

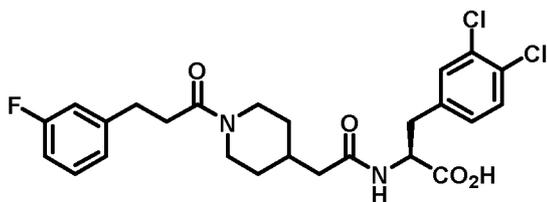
фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропановая кислота (SR5-031)

SR5-031 получали в виде белой пены (0,106 г, 90%) из SR5-019 (0,121 г, 0,246 ммоль) с использованием общего способа 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 10,2$  мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,16 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,43 – 7,20 (м, 3H), 7,15 – 7,04 (м, 3H), 7,04 – 6,94 (м, 1H), 4,53 – 4,40 (м, 1H), 4,34 – 4,19 (м, 1H), 3,84 – 3,66 (м, 1H), 3,09 (дд,  $J = 13,9, 4,6$  Гц, 1H), 2,90 – 2,72 (м, 4H), 2,66 – 2,55 (м, 2H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 1,96 (дд,  $J = 7,0, 1,9$  Гц, 2H), 1,82 – 1,66 (м, 1H), 1,53 – 1,43 (м, 1H), 1,38 – 1,21 (м, 1H), 0,99 – 0,69 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,88 – -113,97 (м), -139,53 (м), 142,2 – -142,4 (м);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м), -139,4 – -139,6 (м), -142,2 – -142,4 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  477,1989;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  499,1816; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  477,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  475,2 [100%, (M-H) $^-$ ].



Пример 44. (S)-3-(4-Цианофенил)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропановая кислота (SR5-032)

SR5-032 получали в виде белой пены (0,119 г, 97%) из SR5-021 (0,126 г, 0,263 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 4,2$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,82 (с, 1H), 8,18 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,81 – 7,68 (м, 2H), 7,44 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,35 – 7,24 (м, 1H), 7,15 – 7,03 (м, 2H), 7,03 – 6,92 (м, 1H), 4,60 – 4,42 (м, 1H), 4,33 – 4,16 (м, 1H), 3,83 – 3,61 (м, 1H), 3,18 (дд,  $J = 13,7, 4,7$  Гц, 1H), 2,90 (дд,  $J = 13,8, 10,5$  Гц, 1H), 2,88 – 2,75 (м, 4H), 2,68 – 2,54 (м, 2H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 2,00 – 1,81 (м, 2H), 1,81 – 1,59 (м, 1H), 1,54 – 1,40 (м, 1H), 1,40 – 1,17 (м, 1H), 0,94 – 0,68 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_3\text{O}_4$  (M+H) $^+$  466,2131;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  488,1958; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  466,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  464,2 [50%, (M-H) $^-$ ].



Пример

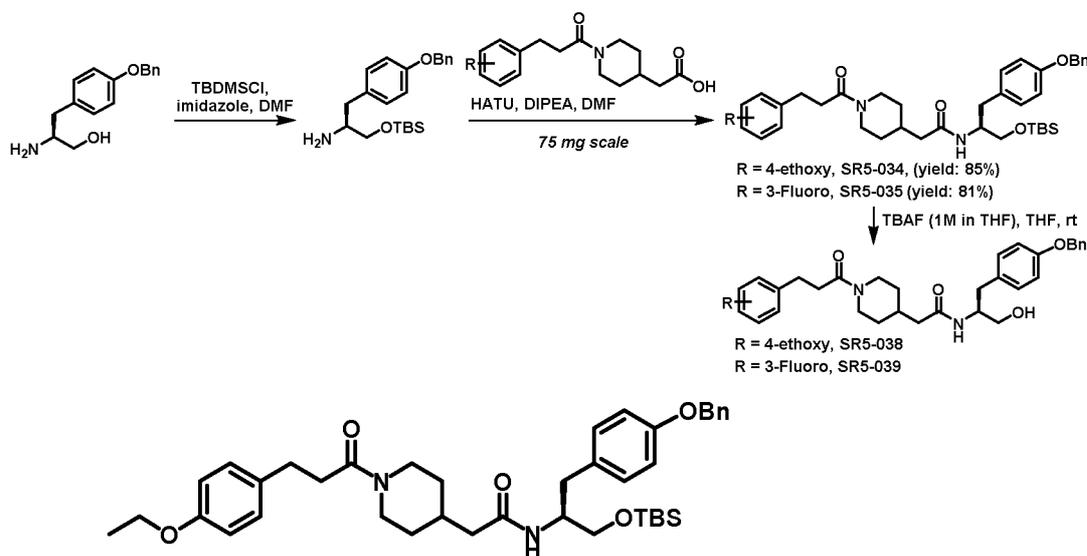
45.

(S)-3-(3,4-Дихлорфенил)-2-(2-(1-(3-(3-

фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропановая кислота (SR5-033)

SR5-033 был получен в виде белой пены (0,114 г, 96%) из SR5-022 (0,121 г, 0,231 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 6,8 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,79 (с, 1H), 8,16 (дд,  $J$  = 8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,59 – 7,46 (м, 2H), 7,36 – 7,28 (м, 1H), 7,24 (ддд,  $J$  = 8,3, 3,5, 2,0 Гц, 1H), 7,13 – 7,04 (м, 2H), 7,04 – 6,95 (м, 1H), 4,55 – 4,45 (м, 1H), 4,33 – 4,22 (м, 1H), 3,83 – 3,66 (м, 1H), 3,11 (дт,  $J$  = 13,8, 4,0 Гц, 1H), 2,90 – 2,75 (м, 4H), 2,67 – 2,56 (м, 2H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 2,01 – 1,89 (м, 2H), 1,80 – 1,60 (м, 1H), 1,51 – 1,41 (м, 1H), 1,33 – 1,15 (м, 1H), 0,96 – 0,68 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4$  (M-H) $^-$  507,1255;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  531,1230; ВЭЖХ-МС (ИЭР+):  $m/z$  509,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  507,2 [70%, (M-H)].

Схема 2:



Пример

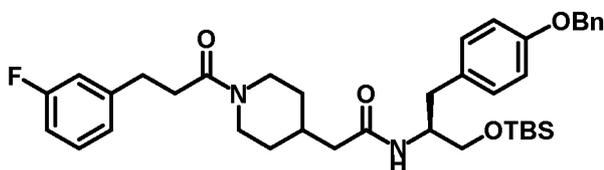
46.

(S)-N-(1-(4-(бензилокси)фенил)-3-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамид (SR5-034)

SR5-034 получали (0,135 г, 85%) из 2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,075 г, 0,235 ммоль) и (S)-1-(4-(бензилокси)фенил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-амина (0,105 г, 0,282 ммоль), следуя общему методу 4.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,56 (д,  $J$  = 8,5 Гц, 1H), 7,46 – 7,25 (м, 5H), 7,12 – 7,04 (м, 4H), 6,87 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 2H), 6,77 (дд,  $J$  = 8,3, 4,7 Гц, 2H), 5,02 (с, 1H), 4,99 (с, 1H, ротамер),

4,29 – 4,18 (м, 1H), 3,98 – 3,83 (м, 3H), 3,73 – 3,60 (м, 1H), 3,49 – 3,38 (м, 2H), 2,86 – 2,73 (м, 2H), 2,73 – 2,63 (м, 3H), 2,46 – 2,29 (м, 3H), 1,87 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,75 – 1,63 (м, 1H), 1,50 – 1,37 (м, 1H), 1,34 – 1,20 (м, 4H), 0,85 (с, 9H), 0,83 – 0,66 (м, 2H), 0,00 (д,  $J = 3,2$  Гц, 6H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{40}H_{57}N_2O_5$  Si (M+H)<sup>+</sup> 673,4047;  $m/z$   $C_{40}H_{56}N_2O_5$ Si Na (M+Na)<sup>+</sup> 695,3856; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  673,4 [80%, (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  695,4 [40%, (M+Na)<sup>+</sup>].



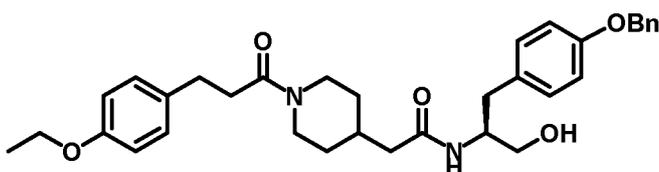
Пример

47.

(S)-N-(1-(4-(бензилокси)фенил)-3-((терт-

бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамид (SR5-035)

SR5-035 получали (0,133 г, 881%) из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,075 г, 0,255 ммоль) и (S)-1-(4-(бензилокси)фенил)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-амин (0,1145 г, 0,306 ммоль), следуя общему методу 4. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7,59 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 7,49 – 7,33 (м, 4H), 7,34 – 7,24 (м, 2H), 7,15 – 7,03 (м, 4H), 7,03 – 6,94 (м, 1H), 6,90 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 5,05 (с, 1H), 5,03 (с, 1H, ротамер), 4,33 – 4,23 (м, 1H), 3,98 – 3,85 (м, 1H), 3,79 – 3,66 (м, 1H), 3,54 – 3,39 (м, 2H), 2,90 – 2,75 (м, 4H), 2,65 – 2,52 (м, 2H), 2,47 – 2,32 (м, 2H), 1,97 – 1,83 (м, 2H), 1,81 – 1,64 (м, 1H), 1,56 – 1,40 (м, 1H), 1,40 – 1,22 (м, 1H), 0,87 (с, 9H), 0,81 (м, 2H), 0,00 (с, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{38}H_{52}FN_2O_4$  Si (M+H)<sup>+</sup> 647,3672;  $m/z$   $C_{38}H_{51}FN_2O_4$ Si Na (M+Na)<sup>+</sup> 669,3490; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  647,4 [100% (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  669,2 [40%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример

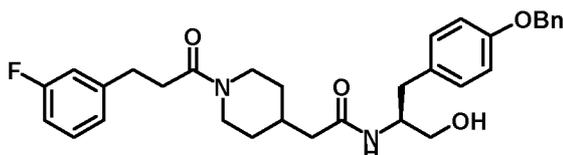
48.

(S)-N-(1-(4-(бензилокси)фенил)-3-гидроксипропан-2-ил)-2-(1-(3-(4-

этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамид (SR5-038)

SR5-034 (0,116 г, 0,172 ммоль) растворяли в THF (2 мл) и добавляли 1M раствор TBAF в THF (0,344 мл, 0,344 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали нас. NH<sub>4</sub>Cl (1 x 20 мл). Органический слой сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривают. Очистка колоночной флэш-хроматографией с использованием MeOH/ДХМ (0:100-10:90) в качестве элюента давала соответствующий C-концевой спиртовой продукт (0,081 г, 84%). ВЭЖХ: >97% [ $t_R = 10,5$  мин, 50% MeOH,

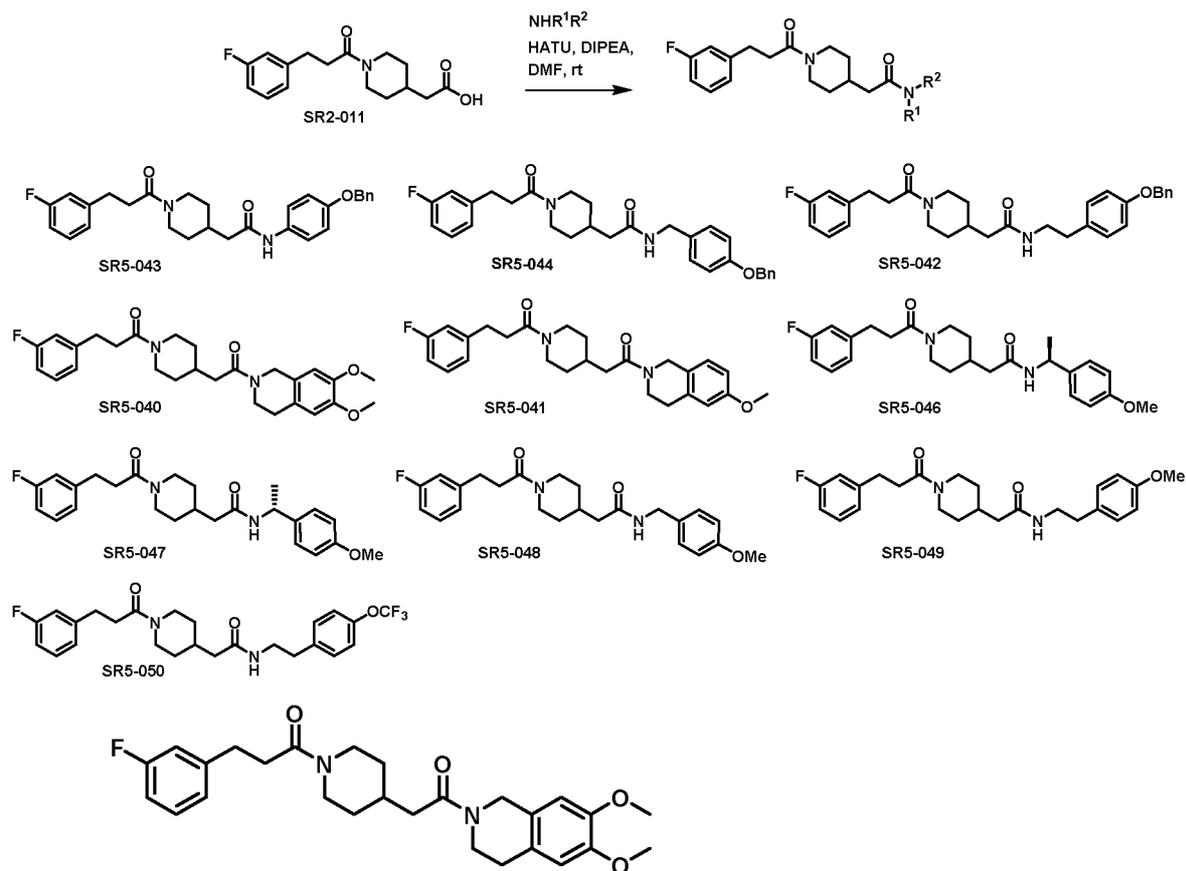
50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,58 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 7,51 – 7,29 (м, 5H), 7,16 – 7,04 (м, 4H), 6,89 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 6,86 – 6,76 (м, 2H), 5,05 (с, 1H), 5,03 (с, 1H, ротамер), 4,74 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,33 – 4,23 (м, 1H), 4,02 – 3,93 (м, 2H), 3,93 – 3,85 (м, 1H), 3,78 – 3,64 (м, 1H), 3,39 – 3,33 (м, 1H), 3,30 – 3,24 (м, 1H), 2,90 – 2,75 (м, 2H), 2,75 – 2,66 (м, 2H), 2,57 – 2,52 (м, 3H), 2,50 – 2,45 (м, 1H), 2,45 – 2,36 (м, 1H), 1,90 (дд,  $J = 7,3, 2,8$  Гц, 2H), 1,77 – 1,67 (м, 1H), 1,52 – 1,40 (м, 1H), 1,35 – 1,22 (м, 4H), 0,98 – 0,72 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  559,3159;  $m/z$   $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  581,2977; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  559,2 [100% (M+H) $^+$ ],  $m/z$  581,2 [50%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 49. (S)-N-(1-(4-(Бензилокси)фенил)-3-гидроксипропан-2-ил)-2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамид (SR5-039)

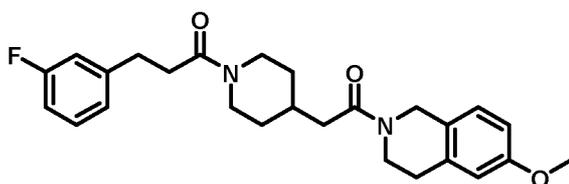
SR5-039 (0,084 г, 90%) получали из соединения SR5-035 (0,113 г, 0,175 ммоль) с использованием того же метода, который описан при получении SR5-038. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 8,5$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,58 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 7,47 – 7,35 (м, 3H), 7,34 – 7,26 (м, 2H), 7,11 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,09 – 7,05 (м, 2H), 7,04 – 6,95 (м, 1H), 6,90 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 5,05 (с, 1H), 5,03 (с, 1H, ротамер), 4,73 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,32 – 4,23 (м, 1H), 3,98 – 3,84 (м, 1H), 3,84 – 3,65 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,90 – 2,75 (м, 4H), 2,66 – 2,53 (м, 2H), 2,48 – 2,30 (м, 2H), 1,90 (дд,  $J = 7,2, 2,0$  Гц, 2H), 1,78 – 1,66 (м, 1H), 1,52 – 1,41 (м, 1H), 1,36 – 1,20 (м, 1H), 0,94 – 0,70 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$  (M+H) $^+$  533,2812;  $m/z$   $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$  (M+Na) $^+$  555,2621; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  533,2 [100% (M+H) $^+$ ],  $m/z$  555,2 [30%, (M+Na) $^+$ ].

Схема 3:



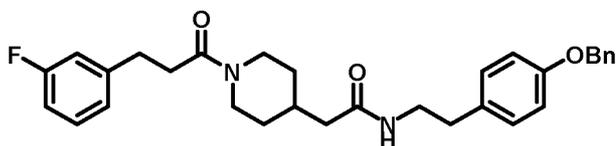
Пример 50. 1-(4-(2-(6,7-Диметокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)-3-(3-фторфенил)пропан-1-он (SR5-040)

SR5-040 (0,076 г, 95%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,170 ммоль) и 6,7-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (0,047 г, 0,204 ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 7,8$  мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,37 – 7,26 (м, 1H), 7,13 – 7,06 (м, 2H), 7,04 – 6,96 (м, 1H), 6,78 (д,  $J = 2,7$  Гц, 1H), 6,74 (д,  $J = 3,8$  Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,42 – 4,29 (м, 1H), 3,90 – 3,79 (м, 1H), 3,78 – 3,69 (м, 6H), 3,69 – 3,58 (м, 2H), 3,00 – 2,87 (м, 1H), 2,82 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,75 (т,  $J = 5,8$  Гц, 1H), 2,69 – 2,57 (м, 3H), 2,53 – 2,49 (м, 1H), 2,31 (д,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,01 – 1,88 (м, 1H), 1,72 – 1,61 (м, 2H), 1,10 – 0,89 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -113,8 – -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup> 469,2498;  $m/z$  C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 491,2312; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  469,4 [100%, (M+H)<sup>+</sup>],  $m/z$  491,2 [40%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 51. 3-(3-Фторфенил)-1-(4-(2-(6-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоэтил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (SR5-041)

SR5-041 (0,072 г, 96%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,170 ммоль) и 6-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,041 г, 0,204 ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >97% [ $t_R = 7,7$  мин, 65% MeOH, 35% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,36 – 7,26 (м, 1H), 7,16 – 7,06 (м, 3H), 7,05 – 6,95 (м, 1H), 6,83 – 6,71 (м, 2H), 4,65 (с, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,41 – 4,27 (м, 1H), 3,89 – 3,78 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,64 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 3,02 – 2,87 (м, 2H), 2,82 (т,  $J = 7,6$  Гц, 3H), 2,78 – 2,68 (м, 1H), 2,67 – 2,57 (м, 2H), 2,31 (дд,  $J = 6,9, 4,0$  Гц, 2H), 2,03 – 1,86 (м, 1H), 1,73 – 1,61 (м, 2H), 1,09 – 0,87 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  439,2389;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  461,2209; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  439,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  461,2 [30%, (M+Na) $^+$ ].



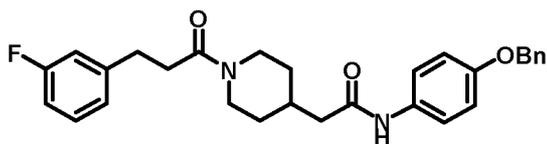
Пример

52.

N-(4-(Бензилокси)фенэтил)-2-(1-(3-(3-

фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамид (SR5-042)

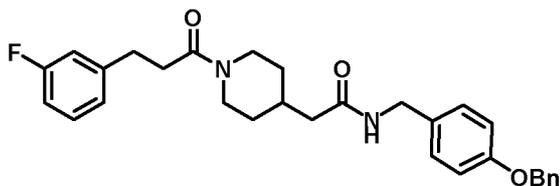
SR5-042 (0,081 г, 94%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,170 ммоль) и 2(4-бензилоксифенил)-этиламин.HCl (0,054 г, 0,204 ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R = 5,3$  мин, 75% MeOH, 25% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,83 (т,  $J = 5,7$  Гц, 1H), 7,47 – 7,41 (м, 2H), 7,41 – 7,35 (м, 2H), 7,35 – 7,26 (м, 2H), 7,11 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,09 – 7,06 (м, 2H), 7,03 – 6,96 (м, 1H), 6,92 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,38 – 4,27 (м, 1H), 3,85 – 3,76 (м, 1H), 3,23 (м, 2H), 2,96 – 2,86 (м, 1H), 2,82 (т,  $J = 7,7$  Гц, 3H), 2,67 – 2,55 (м, 3H), 2,49 – 2,42 (м, 1H), 1,94 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,86 – 1,78 (м, 1H), 1,58 – 1,46 (м, 2H), 1,00 – 0,79 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{FN}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  503,2698;  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  525,2517; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  503,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  525,2 [40%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 53. N-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамид (SR5-043)

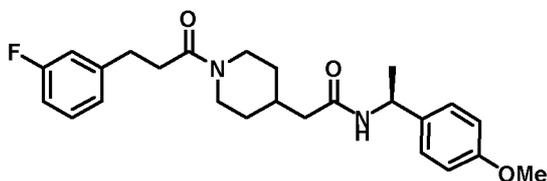
SR5-043 (0,077 г, 94%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,170 ммоль) и 2(4-бензилоксианилина).HCl (0,048 г, 0,204

ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R = 3,5$  мин, 55% MeOH, 45% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,74 (с, 1H), 7,49 (д,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 7,45 – 7,41 (м, 2H), 7,41 – 7,37 (м, 2H), 7,35 – 7,27 (м, 2H), 7,13 – 7,04 (м, 2H), 7,03 – 6,96 (м, 1H), 6,94 (д,  $J = 9,0$  Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,01 – 2,91 (м, 1H), 2,89 – 2,78 (м, 3H), 2,70 – 2,58 (м, 2H), 2,25 – 2,13 (м, 2H), 2,08 – 1,90 (м, 1H), 1,73 – 1,60 (м, 2H), 1,15 – 0,88 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  475,2387;  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  497,2205; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  475,3 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  497,3 [60%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 54. N-(4-(Бензилокси)бензил)-2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамид (SR5-044)

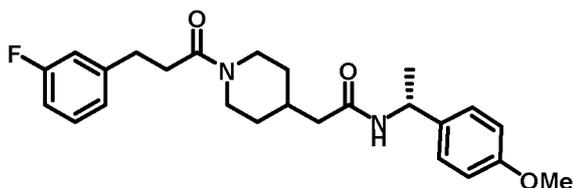
SR5-044 (0,073 г, 88%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,170 ммоль) и 2(4-бензилоксибензиламина).HCl (0,044 г, 0,204 ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >96% [ $t_R = 7,5$  мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 7,47 – 7,42 (м, 2H), 7,42 – 7,35 (м, 2H), 7,35 – 7,27 (м, 2H), 7,16 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,12 – 7,06 (м, 2H), 7,02 – 6,97 (м, 1H), 6,96 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,39 – 4,30 (м, 1H), 4,18 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3,89 – 3,74 (м, 1H), 3,00 – 2,87 (м, 1H), 2,82 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,52 – 2,49 (м, 1H), 2,04 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,67 – 1,52 (м, 2H), 1,31 – 1,23 (м, 0,5H), 1,12 (м, 0,5H), 1,08 – 0,80 (м, 2H)  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  489,2544;  $m/z$   $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  511,2361; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  489,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  511,2 [90%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 55. (S)-2-(1-(3-(3-Фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид (SR5-046)

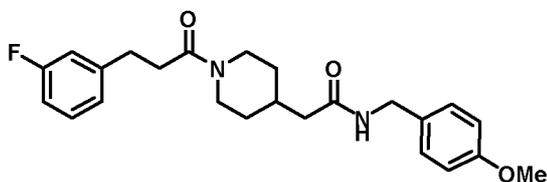
SR5-046 (0,056 г, 97%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,040 г, 0,136 ммоль) и (S)-(-)-1-(4-метоксифенил)этиламина (0,025 мл, 0,164 ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R = 6,0$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,35 – 7,27

(м, 1H), 7,21 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,14 – 7,05 (м, 2H), 7,04 – 6,96 (м, 1H), 6,87 (дд,  $J = 8,8, 2,3$  Гц, 2H), 4,93 – 4,82 (м, 1H), 4,39 – 4,26 (м, 1H), 3,86 – 3,77 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,98 – 2,86 (м, 1H), 2,82 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 2,67 – 2,57 (м, 2H), 2,55 – 2,52 (м, 1H), 2,02 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,96 – 1,80 (м, 1H), 1,65 – 1,48 (м, 2H), 1,30 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 0,94 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,93 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  427,2387;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  449,2206; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  427,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  449,2 [90%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 56. (R)-2-(1-(3-(3-Фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-N-(1-(4-метоксифенил)этил)ацетамид (SR5-047)

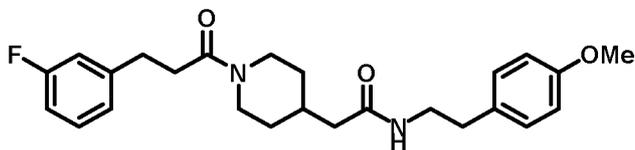
SR5-047 (0,053 г, 91%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил) пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,040 г, 0,136 ммоль) и (R)-(+)-1-(4-метоксифенил)этиламина (0,025 мл, 0,164 ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R = 6,6$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,17 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,35 – 7,27 (м, 1H), 7,21 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,14 – 7,05 (м, 2H), 7,04 – 6,96 (м, 1H), 6,87 (дд,  $J = 8,8, 2,3$  Гц, 2H), 4,93 – 4,82 (м, 1H), 4,39 – 4,26 (м, 1H), 3,86 – 3,77 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,98 – 2,86 (м, 1H), 2,82 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 2,67 – 2,57 (м, 2H), 2,55 – 2,52 (м, 1H), 2,02 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,96 – 1,80 (м, 1H), 1,65 – 1,48 (м, 2H), 1,30 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 0,94 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,93 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  427,2386;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  449,2205; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  427,2 [90%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  449,2 [100%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 57. 2-(1-(3-(3-Фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-N-(4-метоксибензил)ацетамид (SR5-048)

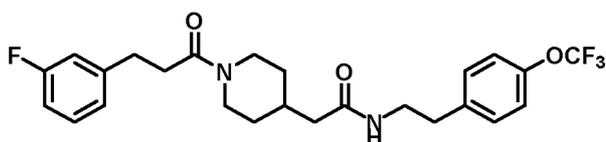
SR5-048 (0,051 г, 91%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,040 г, 0,136 ммоль) и 4-метоксибензиламина (0,023 мл, 0,164 ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R = 4,4$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (т,  $J = 5,9$  Гц, 1H), 7,35 – 7,26 (м, 1H), 7,16 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 7,14 – 7,06 (м, 2H), 7,03 – 6,96 (м, 1H), 6,88 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,38

– 4,30 (м, 1H), 4,19 (д,  $J = 5,9$  Гц, 2H), 3,89 – 3,78 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,99 – 2,87 (м, 1H), 2,82 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 2,62 (м, 2H), 2,51 (м, 9H), 2,04 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,97 – 1,85 (м, 1H), 1,65 – 1,56 (м, 2H), 1,06 – 0,86 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,93 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{FN}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  413,2187;  $m/z$   $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  435,2005; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  413,4 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  435,2 [40%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 58. 2-(1-(3-(3-Фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-N-(4-метоксифенэтил)ацетамид (SR5-049).

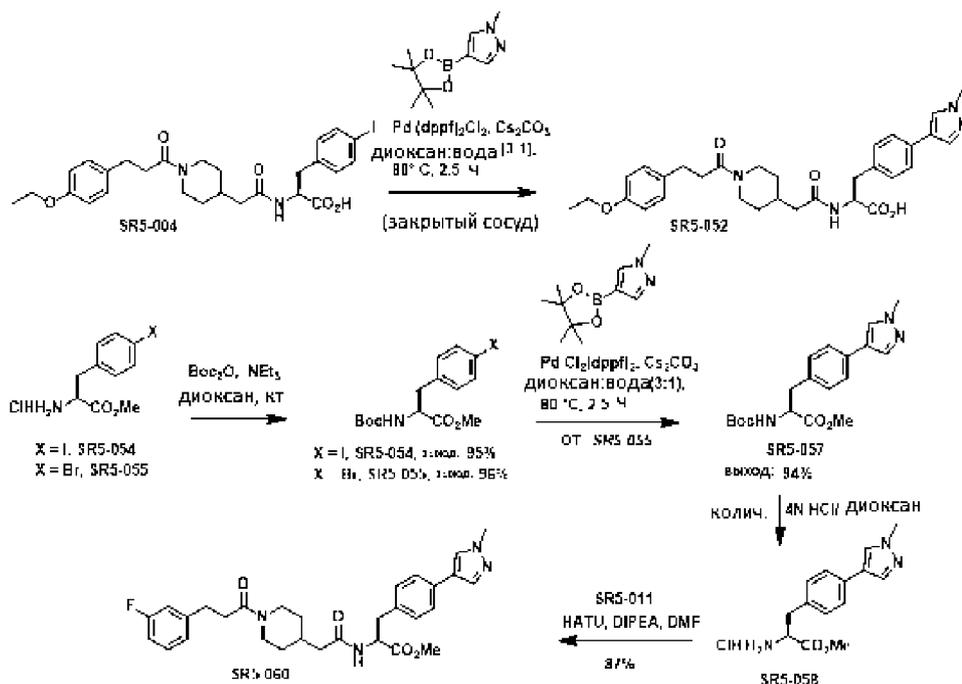
SR5-049 (0,054 г, 93%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,040 г, 0,136 ммоль) и 2-(4-метоксифенил)этиламин (0,025 г, 0,164 ммоль) по общей методике 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 6,4$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,82 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,35 – 7,27 (м, 1H), 7,15 – 7,05 (м, 4H), 7,05 – 6,94 (м, 1H), 6,84 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,38 – 4,26 (м, 1H), 3,85 – 3,76 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,28 – 3,19 (м, 2H), 2,96 – 2,85 (м, 1H), 2,84 – 2,79 (м, 2H), 2,67 – 2,57 (м, 4H), 2,49 – 2,44 (м, 1H), 1,95 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,88 – 1,75 (м, 1H), 1,59 – 1,46 (м, 2H), 1,01 – 0,80 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  427,2387;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  449,2205; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  427,2 [100%, (M+H) $^+$ ],  $m/z$  449,2 [50%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 59. 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)-N-(4-(трифторметокси)фенэтил)ацетамид (SR5-050)

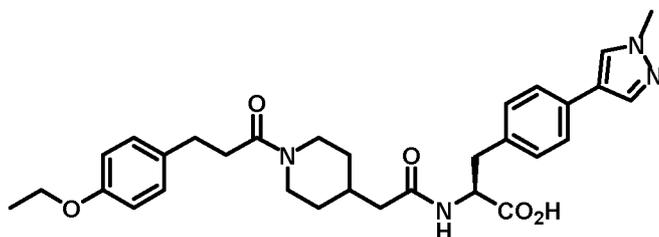
SR5-050 (0,059 г, 90%) получали из 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,040 г, 0,136 ммоль) и 2-(4-(трифторметокси)фенил)этиламина (0,034 г, 0,164 ммоль) с использованием общей методике 4. ВЭЖХ: >96% [ $t_R = 13,8$  мин, 30% MeOH, 70% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,87 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,34 – 7,23 (м, 5H), 7,16 – 7,05 (м, 2H), 7,05 – 6,95 (м, 1H), 4,35 – 4,27 (м, 1H), 3,84 – 3,74 (м, 1H), 3,31 – 3,25 (м, 2H), 2,89 (м, 1H), 2,82 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,74 (т,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,61 (м, 2H), 2,49 – 2,43 (м, 1H), 1,94 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,88 – 1,76 (м, 1H), 1,55 – 1,46 (м, 2H), 0,99 – 0,81 (м, 2H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -56,8, -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$  (M+H) $^+$  481,2104;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  503,1923; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  481,2 [100% (M+H) $^+$ ],  $m/z$  503,2 [30%, (M+Na) $^+$ ].

Схема 4:



## Общий метод 5 для реакции сочетания Сузуки

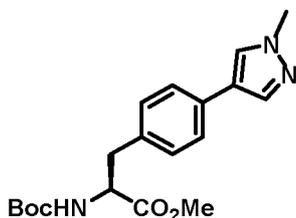
Соответствующее бром- или иодфенильное производное (1 экв.) растворяли в смеси диоксан:вода (3:1) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3 экв.), пинаколовый эфир бороновой кислоты (1,3 экв.) и добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (5 мол.%). Смесь нагревали при 80 °C в закрытом сосуде в течение 2 ч при перемешивании. Смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$  (25 мл) и промывали нас.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 × 20 мл). Водный слой экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (2 × 20 мл), объединенный органический слой сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали при пониженном давлении. Очистка колоночной флэш-хроматографией с использованием  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$  (0:100-20:80) в качестве элюента давала соответствующий продукт сочетания.



Пример 60. (S)-2-(2-(1-(3-(4-Этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетиламино)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пропановая кислота (SR5-052)

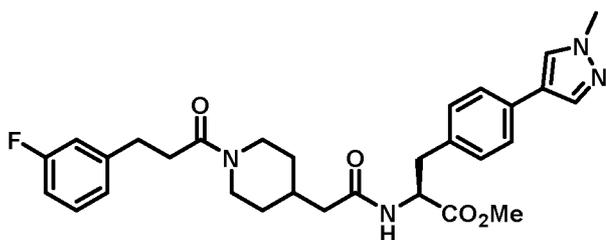
SR5-052 (0,014 г, 31%) получали из иодпроизводного SR5-004 (0,050 г, 0,084 ммоль) и (пинаколового эфира 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты) (0,023 г, 0,109 ммоль) с использованием общего способа 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 4,7$  мин, 50%  $\text{MeOH}$ , 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,08 (с, 1H), 8,06 – 7,96 (м, 1H), 7,81 (д,  $J = 4,5$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,19 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,10 (д,  $J = 8,4$

Гц, 2H), 6,81 (дд,  $J = 8,7, 2,7$  Гц, 2H), 4,48 – 4,38 (м, 1H), 4,30 – 4,18 (м, 1H), 3,98 (к,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,91 – 3,77 (м, 4H), 3,73 – 3,55 (м, 1H), 3,06 (дд,  $J = 13,6, 4,2$  Гц, 1H), 2,88 – 2,72 (м, 2H), 2,69 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,49 – 2,28 (м, -1H), 2,05 – 1,88 (м, 2H), 1,80 – 1,66 (м, 1H), 1,54 – 1,39 (м, 1H), 1,30 (т,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,36 – 1,18 (м, 1H), 0,95 – 0,68 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{31}H_{39}N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 547,2913;  $m/z$   $C_{31}H_{38}N_4O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 569,2735; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  547,2 [80%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР-):  $m/z$  545,2 [90%, (M-H)<sup>-</sup>].



Пример 61. Метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пропаноат (SR5-057)

SR5-057 (0,284 г, 94%) получали из Boc-Phe(4-Br)-OMe (0,300 г, 0,837 ммоль) и пинаколового эфира (1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (0,209 г, 1,004 ммоль), используя общий метод 5.

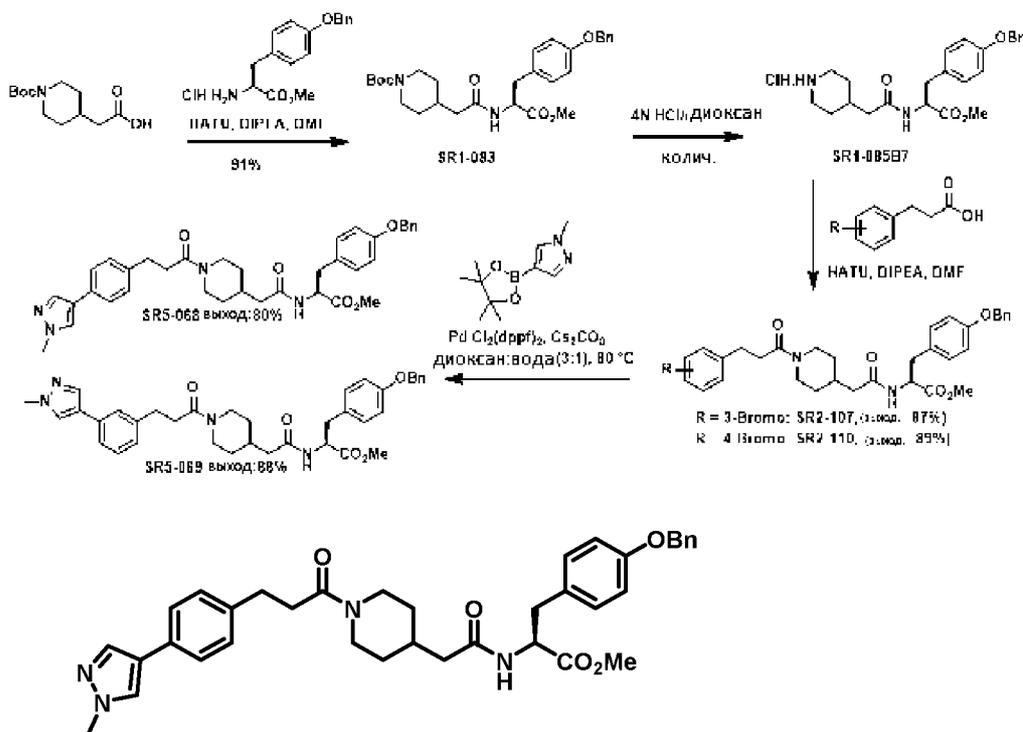


Пример 62. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пропаноат (SR5-060)

SR5-057 растворяли в 4 н. HCl/диоксане (2,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали и растирали с ДХМ/гексаном с получением HCl-соли SR5-058 (0,155 г, колич.). SR5-060 (0,157 г, 87%) получали из вышеуказанной соли HCl SR5-058 (0,050 г, 0,169 ммоль) и 2-(1-(3-(3-фторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)уксусной кислоты (0,050 г, 0,170 ммоль) по общему методу 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 5,1$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% ТФУ), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,27 (дд,  $J = 8,1, 4,4$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J = 6,7$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 7,46 (дд,  $J = 8,2, 2,6$  Гц, 2H), 7,38 – 7,25 (м, 1H), 7,19 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,12 – 7,04 (м, 2H), 7,00 (дд,  $J = 9,9, 7,6$  Гц, 1H), 4,58 – 4,47 (м, 1H), 4,31 – 4,20 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,11 – 2,97 (м, 1H), 2,67 – 2,60 (м, 4H), 2,59 – 2,53 (м, 2H), 2,48 – 2,33 (м, 1H), 2,03 – 1,85 (м, 2H), 1,78 – 1,69 (м, 1H), 1,51 – 1,40 (м, 1H), 1,40 – 1,17 (м, 1H), 0,94 – 0,69 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{30}H_{36}FN_4O_4$  (M+H)<sup>+</sup> 535,2705;  $m/z$   $C_{30}H_{35}FN_4O_4Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 557,2530; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):

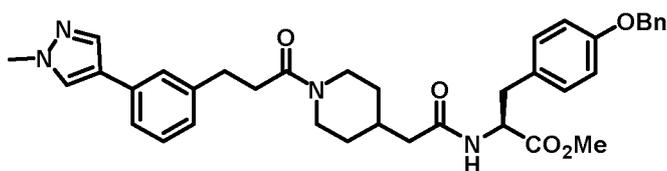
$m/z$  535,3 [80%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  557,4 [40%, (M+Na)<sup>+</sup>].

Схема 5:



Пример 63. Метил (S)-3-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR5-068)

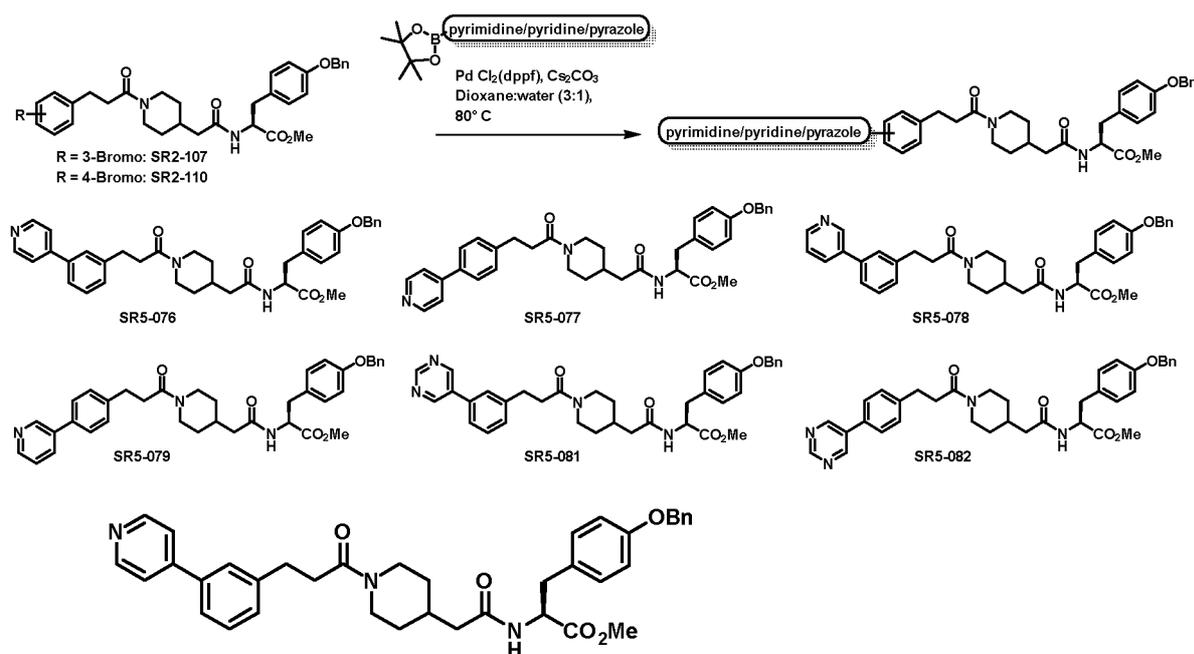
SR5-068 (0,040 г, 89%) получали из SR2-110 (0,045 г, 0,072 ммоль) и (1-метилпиразол-4-бороновой кислоты пинаколового эфира (0,017 г, 0,084 ммоль) по общему способу 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 12,8 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 8,07 (д,  $J$  = 3,9 Гц, 1H), 7,80 (д,  $J$  = 2,9 Гц, 1H), 7,46 – 7,40 (м, 4H), 7,41 – 7,33 (м, 2H), 7,34 – 7,29 (м, 1H), 7,20 (дд,  $J$  = 8,0, 5,0 Гц, 2H), 7,13 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 6,91 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 5,05 (м, 2H), 4,55 – 4,41 (м, 1H), 4,34 – 4,24 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,83 – 3,69 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,8, 5,1 Гц, 1H), 2,92 – 2,72 (м, 4H), 2,62 – 2,54 (м, 1H), 2,48 – 2,43 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 1,96 (д,  $J$  = 7,3 Гц, 2H), 1,81 – 1,67 (м, 1H), 1,54 – 1,43 (м, 1H), 1,37 – 1,27 (м, 1H), 0,98 – 0,68 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$  C<sub>37</sub>H<sub>43</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 623,3215;  $m/z$  C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 645,3039; ВЭЖХ-МС (ИЭР+):  $m/z$  623,4 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  645,4 [30%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 64. Метил (S)-3-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетиамидо)пропаноат (SR5-069)

SR5-069 (0,044 г, 88%) получали из SR2-107 (0,050 г, 0,080 ммоль) и (пинаколового эфира 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (0,020 г, 0,096 ммоль) с использованием общего способа 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 5,0 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,24 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 8,09 (д,  $J$  = 2,7 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,49 – 7,29 (м, 7H), 7,29 – 7,18 (м, 1H), 7,13 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 7,08 – 6,98 (м, 1H), 6,91 (д,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,56 – 4,37 (м, 1H), 4,37 – 4,20 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83 – 3,71 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,8, 4,9 Гц, 1H), 2,93 – 2,71 (м, 4H), 2,67 – 2,54 (м, 2H), 2,49 – 2,36 (м, 1H), 1,96 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,80 – 1,66 (м, 1H), 1,54 – 1,41 (м, 1H), 1,39 – 1,27 (м, 1H), 1,01 – 0,71 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$  623,3217;  $m/z$   $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  645,3042; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  623,4 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  645,2 [10%, (M+Na) $^+$ ].

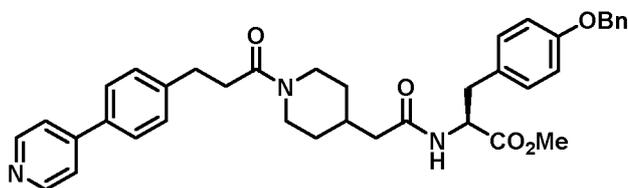
Схема 6:



Пример 65. Метил (S)-3-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(3-(пиридин-4-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетиамидо)пропаноат (SR5-076)

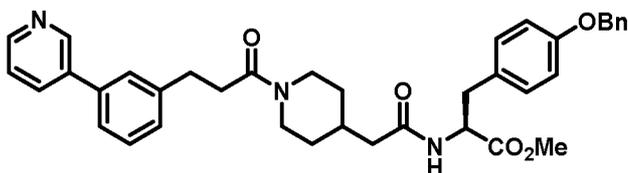
SR5-076 (0,038 г, 77%) получали из SR2-107 (0,050 г, 0,080 ммоль) и пинаколового эфира пиридин-4-бороновой кислоты (0,018 г, 0,088 ммоль) по общему способу 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 4,8 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,63 (м, 2H), 8,23 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,73 – 7,65 (м, 3H), 7,63 – 7,47 (м, 2H), 7,46 – 7,38 (м, 3H), 7,38 – 7,28 (м, 3H), 7,13 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,91 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 5,06 (с, 1H), 5,03 (с, 1H, ротамер), 4,51 – 4,40 (м, 1H), 4,37 – 4,25 (м, 1H), 3,86 – 3,70 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,8, 5,1 Гц, 1H), 2,95 – 2,75 (м, 4H), 2,69 – 2,56 (м, 2H), 2,50 –

2,33 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,83 – 1,66 (м, 1H), 1,51 – 1,44 (м, 1H), 1,37 – 1,21 (м, 1H), 1,00 – 0,71 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{38}H_{42}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 620,3105;  $m/z$   $C_{38}H_{41}N_3O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 642,2936; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  620,4 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  642,2 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>].



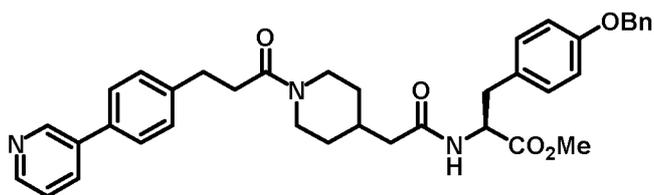
Пример 66. Метил (S)-3-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-077)

SR5-077 (0,039 г, 78%) получали из SR2-110 (0,050 г, 0,080 ммоль) и пинаколового эфира пиридин-4-бороновой кислоты (0,018 г, 0,088 ммоль) по общему способу 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 4,4$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,67 – 8,56 (м, 2H), 8,23 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,77 – 7,61 (м, 4H), 7,48 – 7,28 (м, 7H), 7,17 – 7,09 (м, 2H), 6,98 – 6,85 (м, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,46 (м, 1H), 3,84 – 3,67 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J = 13,8, 5,1$  Гц, 1H), 2,93 – 2,81 (м, 3H), 2,78 (дд,  $J = 13,8, 10,1$  Гц, 1H), 2,67 – 2,55 (м, 2H), 2,47 – 2,31 (м, -1H), 1,97 (д,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,81 – 1,67 (м, 1H), 1,56 – 1,43 (м, 1H), 1,39 – 1,28 (м, 1H), 1,01 – 0,73 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{38}H_{42}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 620,3105;  $m/z$   $C_{38}H_{41}N_3O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 642,2931; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  620,4 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  642,2 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>].



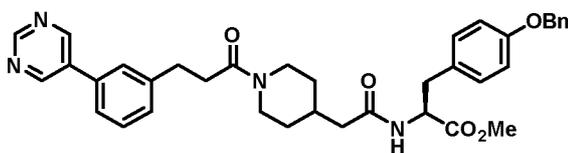
Пример 67. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(3-(пиридин-3-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-078)

SR5-078 (0,043 г, 72%) получали из SR2-107 (0,060 г, 0,096 ммоль) и пинаколового эфира пиридин-3-бороновой кислоты (0,022 г, 0,106 ммоль) по общему способу 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 6,9$  мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,95 – 8,84 (м, 1H), 8,62 – 8,52 (м, 1H), 8,23 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 8,11 – 8,02 (м, 1H), 7,74 – 7,46 (м, 5H), 7,47 – 7,25 (м, 4H), 7,13 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 6,91 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,51 – 4,39 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J = 14,0, 5,1$  Гц, 1H), 2,94 – 2,81 (м, 3H), 2,78 (дд,  $J = 13,8, 10,1$  Гц, 1H), 2,73 – 2,61 (м, 2H), 2,47 – 2,36 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,74 (с, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,32 (м, 1H), 0,94 – 0,72 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{38}H_{42}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 620,3105;  $m/z$   $C_{38}H_{41}N_3O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 642,2938; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  620,4 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  642,2 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>].



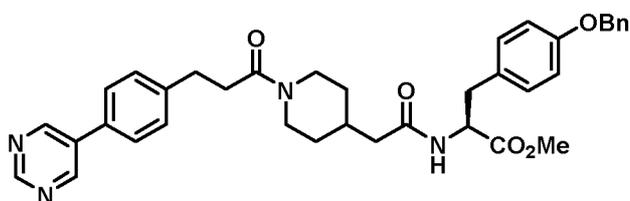
Пример 68. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-079)

SR5-079 (0,046 г, 77%) получали из SR2-110 (0,060 г, 0,096 ммоль) и пинаколового эфира пиридин-3-бороновой кислоты (0,022 г, 0,106 ммоль) по общему способу 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 5,1 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,86 (д,  $J$  = 2,6 Гц, 1H), 8,60 – 8,51 (м, 1H), 8,23 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 8,10 – 7,99 (м, 1H), 7,67 – 7,58 (м, 2H), 7,54 – 7,26 (м, 8H), 7,13 (д,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 6,91 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 5,06 (с, 1H), 5,04 (с, 1H, ротамер), 4,46 (м, 1H), 4,34 – 4,26 (м, 1H), 3,87 – 3,69 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,8, 5,1 Гц, 1H), 2,93 – 2,73 (м, 4H), 2,69 – 2,56 (м, 2H), 2,48 – 2,36 (м, 1H), 1,97 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,83 – 1,67 (м, 1H), 1,55 – 1,42 (м, 1H), 1,38 – 1,30 (м, 1H), 1,02 – 0,68 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_5$  (M+H) $^+$  620,3104;  $m/z$   $\text{C}_{38}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  642,2939; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  620,4 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  642,2 [10%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 69. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-081)

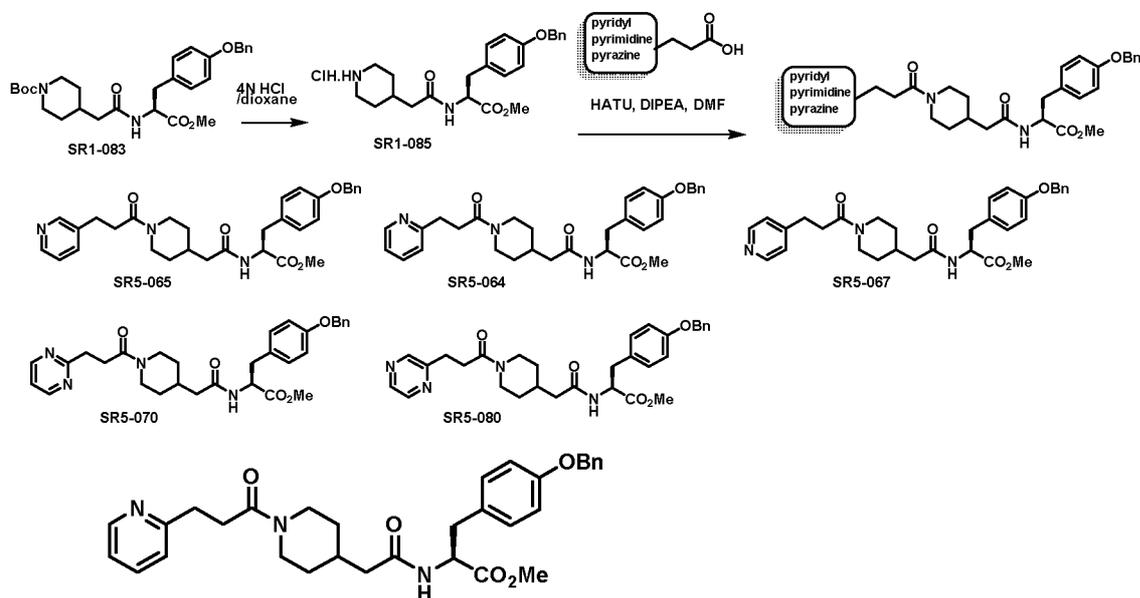
SR5-081 (0,034 г, 69%) получали из SR2-107 (0,050 г, 0,080 ммоль) и пинаколового эфира пиримидин-5-бороновой кислоты (0,018 г, 0,088 ммоль) по общему способу 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 12,8 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,19 (д,  $J$  = 1,8 Гц, 1H), 9,14 (м, 2H), 8,23 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,72 – 7,67 (м, 1H), 7,62 (д,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 7,48 – 7,25 (м, 7H), 7,13 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 6,91 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 5,05 (с, 1H), 5,03 (с, 1H, ротамер), 4,53 – 4,40 (м, 1H), 4,35 – 4,23 (м, 1H), 3,87 – 3,72 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 14,0, 4,9 Гц, 1H), 2,94 – 2,83 (м, 3H), 2,78 (дд,  $J$  = 13,8, 10,0 Гц, 1H), 2,72 – 2,59 (м, 2H), 2,49 – 2,34 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,82 – 1,66 (м, 1H), 1,55 – 1,43 (м, 1H), 1,38 – 1,22 (м, 1H), 0,95 – 0,73 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$  621,3057;  $m/z$   $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  643,2882; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  621,3 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  643,3 [10%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 70. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-082)

SR5-082 (0,038 г, 76%) получали из SR2-110 (0,050 г, 0,080 ммоль) и пинаколового эфира пиримидин-5-бороновой кислоты (0,018 г, 0,088 ммоль) по общему способу 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 5,8 мин, 55% MeOH, 45% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,16 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 9,11 (м, 2H), 8,23 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,75 – 7,61 (м, 2H), 7,62 – 7,49 (м, 1H), 7,47 – 7,28 (м, 7H), 7,16 – 7,09 (м, 2H), 6,94 – 6,88 (м, 2H), 5,06 (с, 1H), 5,03 (с, 1H, ротамер), 4,47 (тд,  $J$  = 9,3, 4,7 Гц, 1H), 4,35 – 4,23 (м, 1H), 3,84 – 3,68 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,8, 5,1 Гц, 1H), 2,92 – 2,81 (м, 3H), 2,78 (дд,  $J$  = 13,8, 10,1 Гц, 1H), 2,69 – 2,55 (м, 2H), 2,49 – 2,36 (м, 1H), 1,97 (д,  $J$  = 7,4 Гц, 2H), 1,82 – 1,65 (м, 1H), 1,54 – 1,42 (м, 1H), 1,33 (м, 1H), 1,01 – 0,70 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$  621,3059;  $m/z$   $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  643,2884; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  621,4 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  643,2 [40%, (M+Na) $^+$ ].

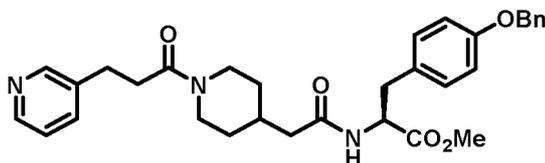
Схема 7:



Пример 71. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(пиридин-2-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-064)

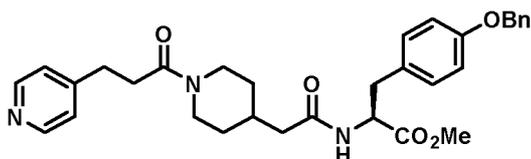
SR5-064 (0,056 г, 91%) получали из SR1-085 (0,050 г, 0,112 ммоль) и 3-(пиридин-2-ил)пропионовой кислоты (0,020 г, 0,34 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 5,1 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J$  = 4,2 Гц, 1H), 8,25 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,62 (м, 1H), 7,47 – 7,33 (м, 4H), 7,34 –

7,24 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 1H), 7,13 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 6,92 (дд,  $J = 8,7, 2,8$  Гц, 2H), 5,06 (с, 1H), 5,04 (с, 1H, ротамер), 4,50 – 4,42 (м, 1H), 4,31 – 4,20 (м, 1H), 3,86 – 3,72 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,03 – 2,83 (м, 4H), 2,83 – 2,63 (м, 3H), 2,48 – 2,37 (м, 1H), 1,97 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,81 – 1,72 (м, 1H), 1,55 – 1,41 (м, 1H), 1,39 – 1,27 (м, 1H), 1,02 – 0,73 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{32}H_{38}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 544,2807;  $m/z$   $C_{32}H_{37}N_3O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 566,2611; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  544,3 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  566,3 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 72. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(пиридин-3-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-065)

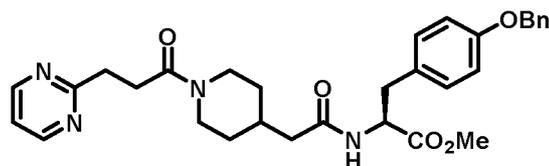
SR5-065 (0,057 г, 92%) получали из SR1-085 (0,050 г, 0,112 ммоль) и 3-(пиридил-3-ил)пропионовой кислоты (0,020 г, 0,34 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 4,1$  мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,46 (дд,  $J = 4,4, 2,2$  Гц, 1H), 8,43 – 8,34 (м, 1H), 8,25 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,71 – 7,61 (м, 1H), 7,48 – 7,23 (м, 6H), 7,13 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 6,92 (дд,  $J = 8,5, 1,8$  Гц, 2H), 5,06 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,53 – 4,41 (м, 1H), 4,34 – 4,20 (м, 1H), 3,83 – 3,68 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J = 13,8, 5,1$  Гц, 1H), 2,90 – 2,72 (м, 4H), 2,69 – 2,53 (м, 2H), 2,48 – 2,33 (м, 1H), 2,01 – 1,92 (м, 2H), 1,82 – 1,67 (м, 1H), 1,53 – 1,44 (м, 1H), 1,38 – 1,25 (м, 1H), 0,95 – 0,69 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{32}H_{38}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 544,2801;  $m/z$   $C_{32}H_{37}N_3O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 566,2624; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  544,3 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  566,3 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>].



Пример 73. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(пиридин-4-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-067)

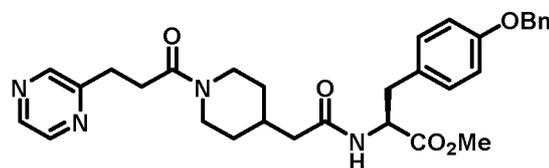
SR5-067 (0,053 г, 87%) получали из SR1-085 (0,050 г, 0,112 ммоль) и 3-(пиридил-4-ил)пропионовой кислоты (0,020 г, 0,34 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 4,0$  мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,49 – 8,39 (м, 2H), 8,25 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,47 – 7,39 (м, 2H), 7,41 – 7,34 (м, 2H), 7,35 – 7,29 (м, 1H), 7,29 – 7,22 (м, 2H), 7,13 (д,  $J = 8,5$  Гц, 2H), 6,92 (дд,  $J = 8,7, 2,2$  Гц, 2H), 5,09 – 5,00 (м, 2H), 4,51 – 4,41 (м, 1H), 4,32 – 4,22 (м, 1H), 3,83 – 3,68 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J = 13,8, 5,1$  Гц, 1H), 2,95 – 2,73 (м, 4H), 2,69 – 2,57 (м, 2H), 2,49 – 2,36 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,81 – 1,66 (м, 1H), 1,54 – 1,45 (м, 1H), 1,40 – 1,26 (м, 1H), 1,01 – 0,66 (м, 2H).

МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{32}H_{38}N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 544,2793;  $m/z$   $C_{32}H_{37}N_3O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 566,2625;  
ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  544,4 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  566,4 [10%, (M+Na)<sup>+</sup>].



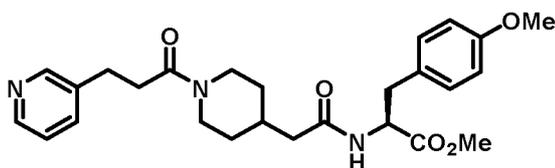
Пример 74. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(пиримидин-2-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-070)

SR5-070 (0,045 г, 74%) получали из SR1-085 (0,050 г, 0,112 ммоль) и 3-(пиримидин-2-ил) пропионовой кислоты (0,020 г, 0,34 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 6,9 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,70 (дд,  $J$  = 4,9, 2,1 Гц, 2H), 8,26 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,38 (м, 1H), 7,40 – 7,33 (м, 3H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 7,14 (дд,  $J$  = 8,7, 2,9 Гц, 2H), 6,92 (дд,  $J$  = 8,5, 5,9 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,51 – 4,42 (м, 1H), 4,29 – 4,19 (м, 1H), 3,90 – 3,74 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 3,17 – 3,05 (м, 2H), 2,99 (дд,  $J$  = 13,9, 5,1 Гц, 1H), 2,97 – 2,85 (м, 1H), 2,86 – 2,69 (м, 3H), 2,48 – 2,35 (м, 1H), 1,98 (дд,  $J$  = 7,7, 2,1 Гц, 2H), 1,83 – 1,70 (м, 1H), 1,61 – 1,43 (м, 1H), 1,39 – 1,26 (м, 1H), 1,13 – 0,71 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{31}H_{37}N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 545,2751;  $m/z$   $C_{31}H_{36}N_4O_5 Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 567,2580; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  545,3 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  567,3 [20%, (M+Na)<sup>+</sup>].



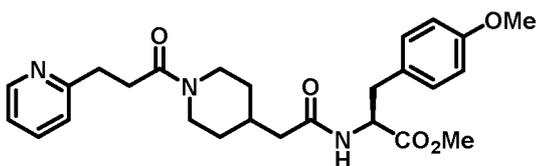
Пример 75. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(пирозин-2-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-080)

SR5-080 (0,041 г, 57%) получали из SR1-085 (0,059 г, 0,133 ммоль) и 3-(пиримидин-3-ил) пропионовой кислоты (0,025 г, 0,133 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 7,0 мин, 50% MeOH, 50% воды (с 0,1% TFA), 20 мин]. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,58 (д,  $J$  = 2,5 Гц, 1H), 8,55 – 8,50 (м, 1H), 8,44 (т,  $J$  = 2,8 Гц, 1H), 8,24 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,47 – 7,39 (м, 2H), 7,41 – 7,33 (м, 2H), 7,34 – 7,28 (м, 1H), 7,13 (дд,  $J$  = 8,6, 1,7 Гц, 2H), 6,92 (дд,  $J$  = 8,5, 5,4 Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 4,51 – 4,42 (м, 1H), 4,31 – 4,18 (м, 1H), 3,87 – 3,71 (м, 1H), 3,65 – 3,55 (м, 3H), 3,05 – 2,94 (м, 3H), 2,94 – 2,83 (м, 1H), 2,83 – 2,67 (м, 3H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 1,97 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,79 – 1,70 (м, 1H), 1,58 – 1,42 (м, 1H), 1,42 – 1,19 (м, 1H), 1,04 – 0,72 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $C_{31}H_{37}N_4O_5$  (M+H)<sup>+</sup> 545,2749;  $m/z$   $C_{31}H_{36}N_4O_5Na$  (M+Na)<sup>+</sup> 567,2567; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  545,3 [100%, (M+H)<sup>+</sup>], (ИЭР+):  $m/z$  567,3 [30%, (M+Na)<sup>+</sup>].



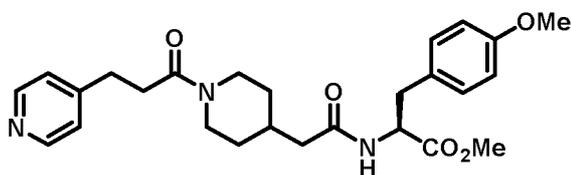
Пример 76. Метил (S)-3-(4-метоксифенил)-2-(2-(1-(3-(пиридин-3-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-086)

SR5-086 (0,042 г, 67%) получали из SR2-133 (0,050 г, 0,135 ммоль) и 3-(пиридил-3-ил)пропионовой кислоты (0,022 г, 0,148 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 3,7 мин, 45% MeOH, 55% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (с, 1H), 8,44 – 8,36 (м, 1H), 8,23 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,13 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 6,83 (д,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 4,53 – 4,40 (м, 1H), 4,33 – 4,22 (м, 1H), 3,81 – 3,74 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,68 (с, 1H, ротамер), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,9, 5,1 Гц, 1H), 2,93 – 2,73 (м, 4H), 2,69 – 2,57 (м, 2H), 2,46 – 2,35 (м, 1H), 1,96 (д,  $J$  = 7,3 Гц, 2H), 1,80 – 1,68 (м, 1H), 1,55 – 1,44 (м, 1H), 1,36 – 1,26 (м, 1H), 1,00 – 0,71 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$  (M+H) $^+$  468,2491;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  490,2309; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  468,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  490,2 [10%, (M+Na) $^+$ ].



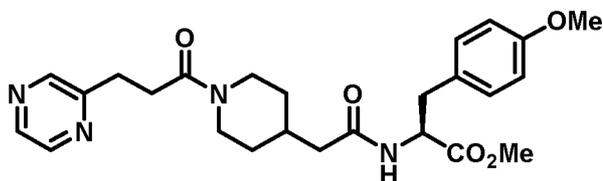
Пример 77. Метил (S)-3-(4-метоксифенил)-2-(2-(1-(3-(пиридин-2-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-087)

SR5-087 (0,040 г, 63%) получали из SR2-133 (0,050 г, 0,135 ммоль) и 3-(пиридил-2-ил)пропионовой кислоты (0,022 г, 0,148 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R$  = 4,7 мин, 45% MeOH, 55% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,47 (с, 1H), 8,24 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,74 – 7,63 (м, 1H), 7,28 (д,  $J$  = 7,8 Гц, 1H), 7,25 – 7,16 (м, 1H), 7,13 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 2H), 6,83 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 3H), 4,50 – 4,43 (м, 1H), 4,32 – 4,20 (м, 1H), 3,88 – 3,74 (м, 1H), 3,72 (с, 1,5H), 3,69 (с, 1,5H), 3,61 (с, 3H), 3,04 – 2,91 (м, 3H), 2,90 – 2,82 (м, 1H), 2,78 (дд,  $J$  = 13,8, 10,0 Гц, 1H), 2,76 – 2,66 (м, 1H), 2,47 – 2,34 (м, 1H), 1,97 (дд,  $J$  = 7,5, 2,2 Гц, 2H), 1,82 – 1,67 (м, 1H), 1,56 – 1,43 (м, 1H), 1,37 – 1,26 (м, 1H), 1,03 – 0,73 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$  (M+H) $^+$  468,2487;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  490,2303; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  468,3 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  490,0 [10%, (M+Na) $^+$ ].



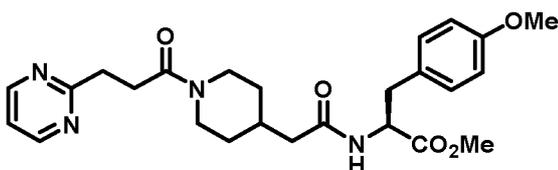
Пример 78. Метил (S)-3-(4-метоксифенил)-2-(2-(1-(3-(пиридин-4-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-088)

SR5-088 (0,039 г, 62%) получали из SR2-133 (0,050 г, 0,135 ммоль) и 3-(пиридил-4-ил)пропионовой кислоты (0,022 г, 0,148 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R$  = 6,6 мин, 40% MeOH, 60% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,50 – 8,40 (м, 2H), 8,23 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,30 – 7,24 (м, 2H), 7,13 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 6,83 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 2H), 4,46 (ддд,  $J$  = 13,2, 10,1, 5,3 Гц, 1H), 4,34 – 4,17 (м, 1H), 3,81 – 3,73 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,69 (с, 1H, ротамер), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,8, 5,1 Гц, 1H), 2,93 – 2,72 (м, 4H), 2,64 (м, 2H), 2,47 – 2,34 (м, 1H), 2,04 – 1,89 (м, 2H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,60 – 1,44 (м, 1H), 1,37 – 1,19 (м, 1H), 1,00 – 0,65 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$  (M+H) $^+$  468,2490;  $m/z$   $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  490,2302; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  468,3 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  490,2 [10%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 79. Метил (S)-3-(4-метоксифенил)-2-(2-(1-(3-(пиразин-2-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-091)

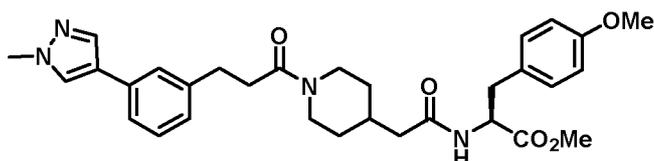
SR5-091 (0,038 г, 61%) получали из SR2-133 (0,050 г, 0,135 ммоль) и 3-(пиразин-2-ил)пропановой кислоты (0,022 г, 0,148 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R$  = 3,8 мин, 40% MeOH, 60% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,48 – 8,43 (м, 1H), 8,24 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (дд,  $J$  = 8,5, 1,9 Гц, 2H), 6,83 (дд,  $J$  = 8,6, 3,3 Гц, 2H), 4,46 (дт,  $J$  = 13,2, 4,5 Гц, 1H), 4,32 – 4,17 (м, 1H), 3,85 – 3,74 (м, 1H), 3,71 (с, 1,5H), 3,70 (с, 1,5H), 3,61 (с, 3H), 3,05 – 2,94 (м, 3H), 2,94 – 2,83 (м, 1H), 2,83 – 2,71 (м, 3H), 2,47 – 2,32 (м, 1H), 2,04 – 1,88 (м, 2H), 1,86 – 1,67 (м, 1H), 1,61 – 1,44 (м, 1H), 1,30 – 1,18 (м, 1H), 1,05 – 0,69 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$  469,2437;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  491,2251; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  469,3 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  491,2 [30%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 80. Метил (S)-3-(4-метоксифенил)-2-(2-(1-(3-(пиримидин-2-ил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-092)

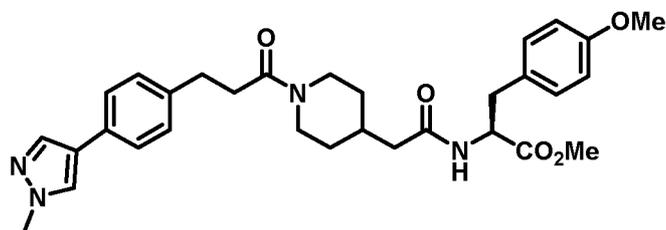
SR5-092 (0,039 г, 62%) получали из SR2-133 (0,050 г, 0,135 ммоль) и 3-(пиридин-2-

ил)пропановой кислоты (0,022 г, 0,148 ммоль) по общему способу 4. ВЭЖХ: >99% [ $t_R$  = 8,3 мин, 30% MeOH, 70% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,71 (дд,  $J$  = 4,9, 2,5 Гц, 2H), 8,24 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (т,  $J$  = 4,9 Гц, 1H), 7,13 (дд,  $J$  = 8,2, 1,6 Гц, 2H), 6,84 (дд,  $J$  = 8,5, 3,1 Гц, 2H), 4,55 – 4,42 (м, 1H), 4,31 – 4,16 (м, 1H), 3,91 – 3,74 (м, 1H), 3,71 (с, 1,5H), 3,70 (с, 1,5H), 3,62 (с, 3H), 3,15 – 3,05 (м, 2H), 2,99 (дд,  $J$  = 13,9, 5,1 Гц, 1H), 2,94 – 2,86 (м, 1H), 2,85 – 2,72 (м, 3H), 2,47 – 2,34 (м, 1H), 1,99 (дд,  $J$  = 7,4, 2,9 Гц, 2H), 1,82 – 1,72 (м, 1H), 1,60 – 1,42 (м, 1H), 1,40 – 1,22 (м, 1H), 1,17 – 0,70 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$  469,2445;  $m/z$   $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  491,2261; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  469,3 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  491,2 [10%, (M+Na) $^+$ ].



Пример 81. Метил (S)-3-(4-метоксифенил)-2-(2-(1-(3-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-097)

SR5-097 (0,030 г, 67%) получали из SR2-089 (0,045 г, 0,082 ммоль) и пинаколового эфира 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (0,019 г, 0,090 ммоль) по общему способу 5. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 6,4 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J$  = 7,9 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,43 (д,  $J$  = 3,3 Гц, 1H), 7,39 – 7,32 (м, 1H), 7,29 – 7,21 (м, 1H), 7,13 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 7,06 (д,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 6,83 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 4,54 – 4,39 (м, 1H), 4,34 – 4,23 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,83 – 3,73 (м, 1H), 3,73 – 3,70 (с, 1,5H), 3,67 (с, 1,5H, ротамер), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,9, 5,2 Гц, 1H), 2,93 – 2,72 (м, 4H), 2,67 – 2,57 (м, 2H), 2,48 – 2,32 (м, 1H), 1,96 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,80 – 1,64 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,35 – 1,22 (м, 1H), 1,03 – 0,66 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$  547,2902;  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  571,2781; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  547,3 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  571,0 [10%, (M+Na) $^+$ ].

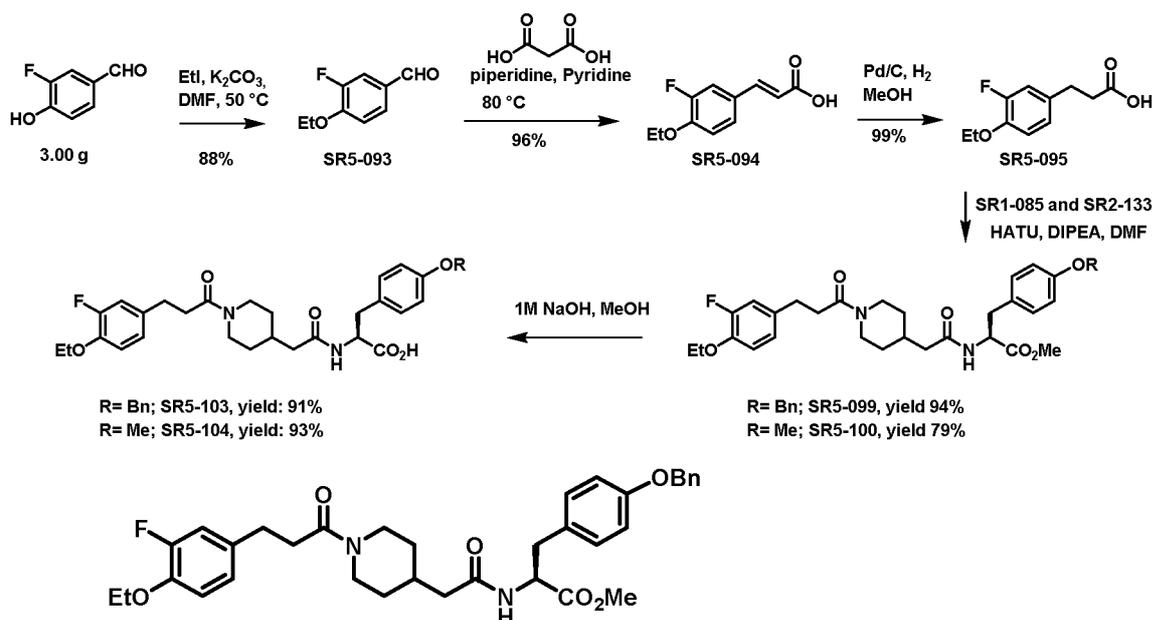


Пример 82. Метил (S)-3-(4-метоксифенил)-2-(2-(1-(3-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропаноат (SR5-098)

SR5-098 (0,041 г, 82%) получали из SR2-090 (0,050 г, 0,092 ммоль) и пинаколового эфира 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты (0,021 г, 0,102 ммоль) с использованием общего способа 5. ВЭЖХ: >97% [ $t_R$  = 6,3 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20

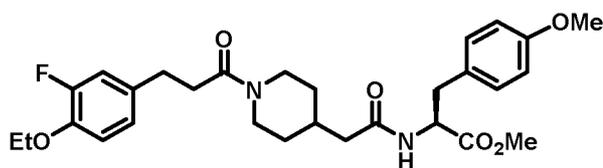
мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,81 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H), 7,45 (дд,  $J = 8,3, 3,1$  Гц, 2H), 7,21 (дд,  $J = 8,1, 2,7$  Гц, 2H), 7,13 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 6,83 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 4,53 – 4,41 (м, 1H), 4,34 – 4,20 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 – 3,74 (м, 1H), 3,72 (с, 1,5H), 3,68 (с, 1,5H, ротамер), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J = 13,8, 5,1$  Гц, 1H), 2,93 – 2,81 (м, 1H), 2,81 – 2,72 (м, 3H), 2,62 – 2,54 (м, 2H), 2,48 – 2,33 (м, -1H), 1,96 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 1,80 – 1,66 (м, 1H), 1,55 – 1,43 (м, 1H), 1,37 – 1,27 (м, 1H), 1,01 – 0,75 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5$  (M+H) $^+$  547,2907;  $m/z$   $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  571,2777; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  547,3 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  571,3 [20%, (M+Na) $^+$ ].

Схема 8:



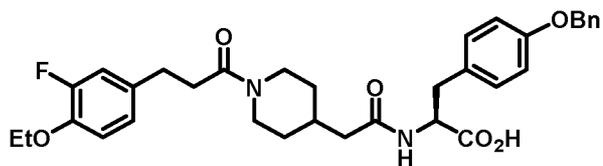
Пример 83. Метил (S)-3-(4-(бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифторфенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетида)пропаноат (SR5-099)

SR5-099 (0,126 г, 94%) получали из SR1-085 (0,100 г, 0,223 ммоль) и 3-(4-этоксифторфенил)пропановой кислоты (0,052 г, 0,246 ммоль) с использованием общего метода 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R = 11,1$  мин, 65% MeOH, 35% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,23 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 7,42 (дд,  $J = 12,5, 7,4$  Гц, 1H), 7,39 – 7,33 (м, 3H), 7,35 – 7,28 (м, 2H), 7,13 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 7,08 (дд,  $J = 12,7, 3,3$  Гц, 2H), 7,06 – 6,97 (м, 1H), 6,98 – 6,93 (м, 1H), 6,91 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 5,06 (с, 1H), 5,04 (с, 1H, ротамер), 4,52 – 4,41 (м, 1H), 4,33 – 4,21 (м, 1H), 4,05 (к,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 3,84 – 3,68 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J = 13,8, 5,1$  Гц, 1H), 2,88 – 2,76 (м, 1H), 2,76 – 2,67 (м, 3H), 2,64 – 2,52 (м, 2H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,80 – 1,67 (м, 1H), 1,54 – 1,43 (м, 1H), 1,36 – 1,28 (м, 4H), 1,00 – 0,71 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{FN}_2\text{O}_6$  (M+H) $^+$  605,3008;  $m/z$   $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{FN}_4\text{O}_6\text{Na}$  (M+Na) $^+$  627,2827; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  605,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  627,2 [40%, (M+Na) $^+$ ].



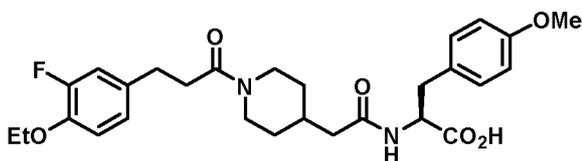
Пример 84. Метил (S)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетиамидо)-3-(4-метоксифенил)пропаноат (SR5-100)

SR5-100 (0,126 г, 94%) получали из SR2-133 (0,100 г, 0,270 ммоль) и 3-(4-этоксифенил)пропановой кислоты (0,063 г, 0,296 ммоль) с использованием общего способа 4. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 8,1 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,23 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 7,13 – 7,06 (м, 1H), 7,07 – 6,99 (м, 1H), 7,00 – 6,93 (м, 1H), 6,83 (д,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 4,45 (ддд,  $J$  = 13,1, 7,2, 2,5 Гц, 1H), 4,33 – 4,21 (м, 1H), 4,06 (к,  $J$  = 7,0 Гц, 2H), 3,81 – 3,73 (м, 1H), 3,72 (с, 1,5H), 3,69 (с, 1,5H, ротамер), 3,61 (с, 3H), 2,98 (дд,  $J$  = 13,8, 5,2 Гц, 1H), 2,91 – 2,79 (м, 1H), 2,79 – 2,67 (м, 4H), 2,58 – 2,53 (м, 1H), 2,46 – 2,35 (м, 1H), 1,97 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,79 – 1,69 (м, 1H), 1,54 – 1,43 (м, 1H), 1,32 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 3H), 1,31 – 1,22 (м, 1H), 1,00 – 0,66 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{FN}_2\text{O}_6$  (M+H) $^+$  529,2697;  $m/z$   $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{FN}_2\text{O}_6\text{Na}$  (M+Na) $^+$  551,2519; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  529,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР+):  $m/z$  551,2 [40%, (M+Na) $^+$ ].



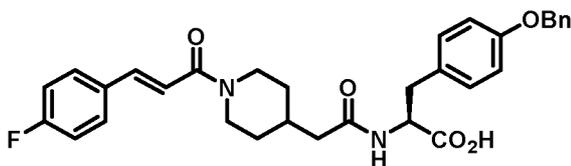
Пример 85. (S)-3-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(4-этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетиамидо)пропановая кислота (SR5-103)

SR45-103 получали в виде белой пены (0,060 г, 94%) из SR5-099 (0,065 г, 0,107 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 5,5 мин, 70% MeOH, 30% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,07 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 7,50 – 7,34 (м, 4H), 7,34 – 7,28 (м, 1H), 7,14 (д,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 7,08 (ддд,  $J$  = 12,7, 5,3, 2,1 Гц, 1H), 7,06 – 6,98 (м, 1H), 6,98 – 6,93 (м, 1H), 6,91 (д,  $J$  = 8,5 Гц, 2H), 5,06 (с, 1H), 5,03 (с, 1H, ротамер), 4,46 – 4,36 (м, 1H), 4,32 – 4,22 (м, 1H), 4,10 – 3,99 (м, 2H), 3,81 – 3,65 (м, 1H), 3,01 (дд,  $J$  = 13,8, 4,6 Гц, 1H), 2,89 – 2,78 (м, 1H), 2,78 – 2,68 (м, 3H), 2,60 – 2,53 (м, 2H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 2,01 – 1,89 (м, 2H), 1,80 – 1,65 (м, 1H), 1,53 – 1,42 (м, 1H), 1,37 – 1,26 (м, 4H), 0,92 – 0,71 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{FN}_2\text{O}_6$  (M+H) $^+$  591,2852;  $m/z$   $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{O}_6\text{Na}$  (M+Na) $^+$  613,2680; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  591,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  613,2 [100%, (M-H) $^-$ ].



Пример 86. (S)-2-(2-(1-(3-(4-Этоксифенил)пропаноил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)-3-(4-метоксифенил)пропановая кислота (SR5-104)

SR45-104 получали в виде белой пены (0,060 г, 94%) из SR5-100 (0,047 г, 0,97 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >96% [ $t_R$  = 6,5 мин, 60% MeOH, 40% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,62 (с, 1H), 8,08 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 7,14 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 7,12 – 7,07 (м, 1H), 7,07 – 6,99 (м, 1H), 7,00 – 6,93 (м, 1H), 6,83 (д,  $J$  = 8,7 Гц, 2H), 4,47 – 4,35 (м, 1H), 4,31 – 4,19 (м, 1H), 4,06 (к,  $J$  = 7,0 Гц, 2H), 3,80 – 3,71 (м, 1H), 3,72 (с, 1,5H), 3,68 (с, 1,5H, ротамер), 3,00 (дд,  $J$  = 13,9, 4,7 Гц, 1H), 2,90 – 2,78 (м, 1H), 2,78 – 2,67 (м, 3H), 2,62 – 2,52 (м, 2H), 2,46 – 2,34 (м, 1H), 1,96 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 2H), 1,78 – 1,67 (м, 1H), 1,55 – 1,43 (м, 1H), 1,32 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 3H), 1,30 – 1,22 (м, 1H), 0,90 – 0,71 (м, 2H). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_2\text{O}_6$  (M+H) $^+$  515,2531;  $m/z$   $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{FN}_2\text{O}_6\text{Na}$  (M+Na) $^+$  537,2359; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  515,2 [100%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  513,2 [100%, (M-H) $^-$ ].



Пример 87. (S,E)-3-(4-(Бензилокси)фенил)-2-(2-(1-(3-(4-фторфенил)акрилоил)пиперидин-4-ил)ацетамидо)пропановая кислота (SR3-027)

SR3-027 получали в виде белой пены (0,025 г, 87%) из его метилового эфира (0,030 г, 0,0537 ммоль) с использованием общего метода 3. ВЭЖХ: >98% [ $t_R$  = 4,6 мин, 75% MeOH, 25% воды (с 0,1% TFA), 20 мин].  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,64 (уш, 1H), 8,11 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 7,86 – 7,72 (м, 2H), 7,51 – 7,42 (м, 2H), 7,40 (м, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,32 (м, 1H), 7,28 – 7,17 (м, 3H), 7,15 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 6,92 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,41 (м, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,07 – 2,93 (м, 2H), 2,75 (дд,  $J$  = 13,7, 10,3 Гц, 1H), 2,66 – 2,54 (м, 1H), 1,99 (д,  $J$  = 7,1 Гц, 2H), 1,87 – 1,74 (м, 1H), 1,63 – 1,52 (м, 1H), 1,49 – 1,32 (м, 1H), 1,10 – 0,76 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР (471 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -113,9 (м). МСВР (ИЭР+):  $m/z$   $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_5$  (M+H) $^+$  545,2438;  $m/z$   $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_5\text{Na}$  (M+Na) $^+$  567,2242; ВЭЖХ–МС (ИЭР+):  $m/z$  545,2 [60%, (M+H) $^+$ ], (ИЭР-):  $m/z$  543,2,2 [100%, (M-H) $^-$ ].

Пример 88. Ингибирование активности люциферазы путем обработки соединением в клеточном люциферазном анализе

Результаты ингибирования активности люциферазы для соединений,

протестированных в описанном в данном документе анализе, показаны на фиг. 1. Анализ проводился следующим образом.

Расчет % ингибирования активности люциферазы путем обработки соединением в клеточном люциферазном анализе

Люциферазные анализы проводили в параллельных опытах. Сначала рассчитывали среднее значение для повторяющихся лунок.

Контрольная обработка 2% DMSO:

Реплика 1 Реплика 2 Реплика 3 = Среднее значение «X» (Уравнение 1)

Тестовое соединение:

Реплика 1 Реплика 2 Реплика 3 = Среднее значение «Y» (Уравнение 2)

Затем вычисляли кратность изменения для обработки по сравнению с контролем путем деления среднего числа обработок соединением на среднюю обработку контролем – 2% DMSO.

Кратность изменения «R» = Среднее «Y»/Среднее «X» (Уравнение 3)

Затем рассчитывали % кратности изменения путем умножения кратности изменения «R» на 100.

% Кратности изменения «F» = «R» x 100 (Уравнение 4)

В заключение, % ингибирования рассчитывали путем вычитания% Кратности изменения из 100.

% Ингибирования «T» = 100 - «F» (Уравнение 5)

Очистка белка GST/GST-Oct4

Культивирование и индукция бактерий с помощью GST/GST-Oct4. В течение ночи в 30 мл LB культивировали бактерии (штамм -BL21 DE3 pLysS) с GST-Oct4/GST в присутствии ампициллина (100 мкг/мл) в качестве селективного антибиотика. На следующий день 25 мл бактериальной культуры инокулировали в 225 мл среды LB с ампициллином (100 мкг/мл) в течение часа и измеряли OD<sub>600</sub>. Как только OD<sub>600</sub> достигло значения 0,4-0,5, добавляли конечную концентрацию 500 мкМ IPTG для индукции бактериальных клеток. Культуру выращивали на шейкере еще в течение 5-6 часов при 30 °С. [Заметка: Бактериальную культуру, экспрессирующую только белок GST, индуцировали с помощью 500 мкМ IPTG при 37 °С только в течение 2 часов]. В конце индукции культуру центрифугировали при 3500 об/мин в течение 20 минут при 4 °С (Центрифуга - Beckman Coulter Avanti J-E центрифуга с охлаждением). Супернатант отбрасывали, а бактериальный осадок обрабатывали для очистки белка.

Очистка белков GST/GST-Oct4. Бактериальный осадок полностью ресуспендировали в 10 мл холодного буфера для лизиса. Затем суспензию 4 раза

обрабатывали ультразвуком с включенным импульсом в течение 30 секунд и выключенным импульсом в течение 30 секунд до тех пор, пока культура не стала прозрачным раствором. Бактериальную суспензию все это время держали на льду (Sonicator - Fisher Scientific Sonic Dismembrator Model 100 при уровне мощности 5). После обработки ультразвуком к лизату добавляли дополнительно 1 mM PMSF и 0,5 mM DTT. Лизаты инкубировали на качалке в течение 15 мин при 4°C, после чего их центрифугировали при 12500 об/мин в течение 20 мин при 4°C (центрифуга - центрифуга с охлаждением Beckman Coulter Avanti J-E). Супернатант осторожно переносили в другую пробирку, а осадок отбрасывали. К лизату, приготовленному, как указано выше, добавляли 300 мкл суспензионных гранул и инкубировали на качалке при 4°C в течение 2–3 часов. Гранулы вращали при 1500 об/мин в течение 5 минут при 4°C. Супернатант удаляли, а гранулы промывали 10 мл холодного DPBS с 0,1 mM DTT и 0,1 mM PMSF. Гранулы вращали при 1500 об/мин в течение 5 минут при 4°C. Промывание повторяли еще дважды. Раствор восстановленного L-глутатиона получали добавлением 61,5 мг к 5 мл буфера для элюирования. pH раствора доводили до 9,0, а затем общий объем конечного буфера для элюирования с Глутатионом доводили до 10 мл. Конечный pH буфера для элюирования составлял 9,0. Снова добавляли дополнительные ингибиторы протеаз: 0,5 mM DTT, 0,02 mM леупептина и 1 mM PMSF. К гранулам добавляли 500 мкл буфера для элюирования и инкубировали при 4°C в течение 45 мин на качалке. Гранулы вращали при 3000 об/мин в течение 5 минут при 4°C. Элюирование проводили трижды каждый раз по 500 мкл буфера для элюирования. Элюированный белок измеряли с использованием стандартной оценки белка Брэдфорда.

#### Протокол анализа *in-vitro* связывания

Покрытие лунок белками GST. Белки GST (GST-Oct4 и GST) разбавляли до требуемых концентраций 10 мкг/100 мкл/лунку в DPBS и наносили на планшеты с высоким связыванием (96-луночные, с плоским дном, черные, высокосвязывающие, стерильные планшеты Fluotrac) и оставляли на ночь (12-18 ч) при 4°C. После инкубации содержимое лунок (несвязанный белок) удаляли путем аспирации, а лунки дважды промывали 100 мкл DPBS/лунку.

Обработка соединениями. Для скрининга соединения сначала растворяли в DMSO при концентрации 5 mM (основная масса). Следующие два промежуточных разведения 100 мкМ и 500 мкМ (рабочий раствор) были приготовлены в DMSO из основного исходного раствора соединения. Сначала конъюгированный с FITC пептид домена YAP1 WW (пептид FITC-YAP1 WW) добавляли в лунки, покрытые белком GST/GST-Oct4, до конечной концентрации 20 нМ в DPBS/лунку. Затем соединения добавляли в

обозначенные лунки при двух различных конечных концентрациях 1 мкМ или 5 мкМ.

Лунки с покрытием GST-Oct4: 99 мкл 20 нМ пептида FITC-YAP1 WW в DPBS + 1 мкл 100 мкМ соединения

Лунки с покрытием GST-Oct4: 99 мкл 20 нМ пептида FITC-YAP1 WW в DPBS + 1 мкл 500 мкМ соединения

Ингибирование соединением сравнивали со следующими контрольными лунками.

Лунки с покрытием GST-Oct4: 99 мкл 20 нМ пептида FITC-YAP1 WW в DPBS + 1 мкл DMSO (объем носителя)

Лунки с покрытием GST: 99 мкл 20 нМ пептида FITC-YAP1 WW в DPBS + 1 мкл DMSO

Реакционную смесь дополнительно инкубировали при комнатной температуре на качающейся платформе для низкоскоростного встряхивания в течение 3 часов. Содержимое лунок удаляли по истечении 3 часов, а лунки трижды промывали 120 мкл DPBS на лунку. Связанный пептид FITC-YAP1 WW затем измеряли с использованием флуоресцентного планшет-ридера (мульти-меточный ридер Perkin Elmer Wallac Envision 2103 при длине волны возбуждения 485 нм, длине волны испускания 535 нм).

Реагенты и буферы

Состав буфера для бактериального лизиса (10 мл)

Tween 20 --- 0,5%,

0,4 мМ ванадата натрия

0,4 мМ фторида натрия

0,5 мМ PMSF

0,5 мМ DTT

17,5 мМ лизоцима

0,483 мМ ДНКазы1

5 мМ детергента Sarkosyl

150 мМ NaCl

1 мМ EDTA (pH 8,0)

Объем довели до 10 мл с помощью 1X DPBS.

Состав элюирующего буфера (10 мл)

150 мМ NaCl

50 мМ Tris pH 8,0

1 мМ EDTA

0,2% Triton X 100

5 мМ DTT

10 mM леупептина

1 mM PMSF

Объем довели до 10 мл с помощью 1X DPBS.

Приготовление гранул глутатион-сефарозы 4В: Для очистки использовали гранулы глутатион-сефарозы 4В (GE Healthcare, # 17-0756-01), которые трижды промывали холодным DPBS + DTT (1 мкл/мл), каждый раз центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 минут и, наконец, растворяли в равном гранулам объеме DPBS с 1 мкл/мл DTT и 1 мкл/мл PMSF (суспензия гранул).

DPBS, 1X (Corning Cellgro Catalogue № 21-031-CV) pH  $7,0 \pm 0,1$

Пептид FITC –YAP1 WW: Последовательность- МАКТSSGQRYFLNHIDQ (SEQ ID NO.: 1)

Пептид, меченный N-концом FITC, был синтезирован из Genscript. Пептид растворяли в воде степени чистоты для молекулярной биологии при концентрации 2 мг/мл, а молярность рассчитывали в соответствии с молекулярной массой пептида, описанной в описании, предоставленной Genscript. Чистота пептида по ВЭЖХ составляла 88,8% согласно описанию.

Создание стабильных клеточных линий Sox2-люциферазы и клеточный анализ ингибиторов YAP1

Подготовка плазмидных конструкций для трансфекций клеток. Фильтровальную бумагу, несущую нанесенную плазмидную ДНК, обрезали вокруг отметок в виде карандашных кружков и собирали в стерильную центрифужную пробирку на 1,5 мл. К фильтровальной бумаге добавляли 30-40 мкл воды, свободной от ДНКазы, РНКазы, для растворения ДНК в фильтровальной бумаге. 25 мкл *E. coli*. Компетентные клетки DH5 $\alpha$  трансформировали минимум 100 нг плазмидной ДНК для каждой конструкции. Отдельную колонию DH5 $\alpha$ , отобранную на планшете с ампициллином, размножали для каждой плазмиды, а плазмидную ДНК получали для каждой из конструкций стандартным методом мини- или промежуточного выделения ДНК.

Подготовка клеток A549 к трансфекции. Клетки A549 выращивали до слияния в 10% FBS, содержащей среду F12K, с 1X раствором антибиотика-антимикотика (полная среда F12K). Клетки один раз промывали 1X DPBS, трипсинизировали и собирали в виде суспензии отдельных клеток в полную среду. Клетки A549 подсчитывали в гемоцитометре, смешивая 10 мкл клеточной суспензии с 10 мкл раствора трипанового синего (разведение 1:1). Клетки высевали в две отдельные чашки для культивирования клеток диаметром 60 мм при плотности посева 120000 клеток в 3 мл полной среды F12K. Клеткам давали возможность расти в течение 12-14 часов (в течение ночи).

Трансфекция плазмидной ДНК в клетки A549. Трансфекцию плазмид проводили в среде OptiMEM в стерильных условиях. Для трансфекции плазмидной ДНК в клетки A549 использовали FugeneHD. Отношение ДНК к FugeneHD все время поддерживалось 1:2; то есть на 1 мкг ДНК использовали 2 мкл FugeneHD. Перед началом реакций трансфекции среду OptiMEM и FugeneHD доводили до комнатной температуры. В отдельных пробирках в стерильных условиях готовили следующие реакции:

Пробирка 1: 500 мкл среды OptiMEM + 2 мкг плазмиды Sox2-люциферазы + 1 мкг плазмиды pcDNA3.1 + 6 мкл FugeneHD

Пробирка 2: 500 мкл среды OptiMEM + 2 мкг плазмиды Sox2-люциферазы + 1 мкг плазмиды pcDNA3.1 + 2 мкг плазмиды pBAVE-YAP1 + 10 мкл плазмиды FugeneHD

При добавлении компонентов в пробирки сначала добавляли OptiMEM, затем ДНК добавляли непосредственно в среду OptiMEM в пробирке. Пробирки недолго вращали при 800 г в течение 1 мин. Затем колбу/пробирку FugeneHD встряхивали и перемешивали в течение 2-3 секунд на цикломиксере в соответствии с инструкциями производителя. Соответствующие количества реагента FugeneHD добавляли непосредственно в среду OptiMEM, не касаясь стенок пробирки. Две реакции инкубировали в течение 25 минут при комнатной температуре в стерильном вытяжном шкафу для образования комплекса. Тем временем клетки A549, посеянные в две чашки диаметром 60 мм, оценивали по поводу 70-80% конфлюэнтности под микроскопом. Клетки один раз промывали стерильным DPBS для удаления содержимого среды. Затем в обе чашки диаметром 60 мм с клетками A549 добавляли 500 мкл среды OptiMEM. После 25-минутной инкубации образования комплекса 500 мкл реакционной смеси из пробирки 1 осторожно по каплям добавляли в одну чашку A549 диаметром 60 мм. Процесс повторяли для реакции, приготовленной в пробирке 2 и добавленной во вторую чашку A549 диаметром 60 мм. Две чашки диаметром 60 мм инкубировали при 37 градусах в инкубаторе в течение 6 часов. По истечении 6 часов в чашки диаметром 60 мм добавляли 3 мл полной среды F12K и дополнительно инкубировали в течение 48 часов. Через 48 часов среду отсасывали из чашек диаметром 60 мм. Добавляли 3 мл полной F12K со следующими селективными антибиотиками.

Чашка 1: Трансфицированные плазмидой Sox2-люциферазы + плазмидой pcDNA3.1 – 10 мкг/мл Генетицина в 3 мл полной среды F12K

Чашка 2: Трансфицированные плазмидой Sox2-люциферазы + плазмидой pcDNA3.1 + pBAVE-YAP1 – 10 мкг/мл Генетицина и 1 мкг/мл Пурамицина в 3 мл полной среды F12K

Далее клетки постоянно поддерживали в полной среде F12K с селективными антибиотиками. Клетки тщательно контролировали, а среду меняли каждые 48 часов для

поддержания выбора антибиотика. Кратковременная промывка DPBS проводилась во время смены среды, если под микроскопом наблюдали слишком много мертвых клеток. Кроме того, количество селекционного антибиотика может быть увеличено или уменьшено в зависимости от эффективности трансфекции и выживаемости клеток с селективными антибиотиками. Колонии наблюдали через 3-4 недели, отбирали и выращивали отдельно в виде клонов, а затем подвергали скринингу, как описано ниже.

Скрининг стабильных колоний по поводу люциферазной активности. Для скрининга люциферазной активности клонов в лунку 96-луночного планшета с прозрачным дном белого цвета высевали 3000 клеток в 100 мкл (выполняли в двух повторностях). Клеткам давали возможность расти в течение 24 часов. Через 24 часа в лунки добавляли 50 мкл реагента OneGlo EX. Планшет инкубировали на шейкере (350 об/мин) в течение 10 минут. Люциферазную активность измеряли в люминесцентном ридере для планшетов (многометровый ридер Perkin Elmer Wallac Envision 2103) через апертуру для люминесценции 96-луночных планшетов со временем измерения 0,1 секунды и поправочным коэффициентом 0% свечения (СТ2).

Скрининг соединений с использованием стабильных клеток. Для скрининговых анализов клетки A549 Sox2-luc и клетки A549 Sox2-luc + YAP1 высевали в 96-луночный планшет с прозрачным дном белого цвета при плотности 4000 клеток/100 мкл/лунку (проводили в параллельных опытах). Клеткам давали возможность расти в течение 12-14 часов. Соединения растворяли в DMSO при концентрации 5 мМ (основная масса). Соединения разбавляли до 5 мкМ в 1 мл полной среды F12K.

DMSO контроль: 999 мкл полной среды F12K + 1 мкл DMSO

5 мкМ Соединения: 999 мкл полной среды F12K + 1 мкл 5 мМ соединения

Для обработки клеток всю среду в лунках отсасывали. 100 мкл контроля DMSO или 100 мкл 5 мкМ Соединения распределяли в указанные лунки. Каждую обработку проводили в параллельных опытах. Клетки дополнительно инкубировали в течение 48 ч при 37 градусах. По окончании обработки в каждую лунку добавляли 50 мкл реагента OneGlo EX. Планшет инкубировали на шейкере (350 об/мин) в течение 10 минут.

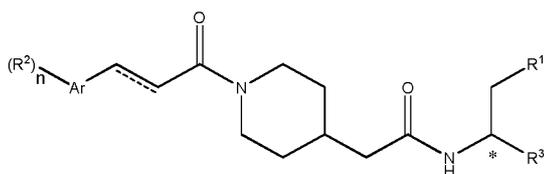
Люциферазную активность измеряли в люминесцентном ридере для планшетов (многометровый ридер Perkin Elmer Wallac Envision 2103) через апертуру для люминесценции 96-луночных планшетов со временем измерения 0,1 секунды и поправочным коэффициентом 0% свечения (СТ2). Скрининг соединений в первую очередь проводили с использованием клеток A549 Sox2-luc + YAP1. Процент ингибирования активности люциферазы рассчитывали для каждой обработки по сравнению с контролем DMSO. При необходимости в качестве положительного контроля

можно использовать 1 мкМ вертепорфина (визуудин).

Другие преимущества, которые очевидны и которые присущи изобретению, будут очевидны для специалиста в данной области. Будет понятно, что определенные признаки и подкомбинации полезны и могут использоваться без ссылки на другие признаки и подкомбинации. Это предусмотрено и находится в рамках формулы изобретения. Поскольку многие возможные варианты осуществления изобретения могут быть выполнены без отступления от его объема, следует понимать, что весь материал, изложенный здесь или показанный на прилагаемых чертежах, должен интерпретироваться как иллюстративный, а не в ограничивающем смысле.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I,



Формула I

где

пунктирная линия представляет собой связь, которая присутствует или отсутствует;

n равен 0, 1 или 2;

Ar представляет собой фенил, пиридинил, пиримидинил или пиазинил;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или C<sub>6</sub> арил, и из которых необязательно замещен одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкоксила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкила, C<sub>6</sub> арила, гетероарила, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арила, или O-CH<sub>2</sub>-гетероарила;

R<sup>2</sup> представляет собой галоген, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкоксил, C<sub>6</sub> арил, O-C<sub>6</sub> арил, гетероарил, O-гетероарил, O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арил или O-CH<sub>2</sub>-гетероарил; и

R<sup>3</sup> представляет собой CH<sub>2</sub>OH, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, CO<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил или CO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где стереохимия у C\* представляет собой R.

3. Соединение по п. 1, где стереохимия у C\* представляет собой S.

4. Соединение по п. 1, где пунктирная линия представляет собой связь, которая отсутствует.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкоксила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкила, C<sub>6</sub> арила, гетероарила, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арила и O-CH<sub>2</sub>-гетероарила.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкоксила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкила, C<sub>6</sub> арила, гетероарила, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арила и O-CH<sub>2</sub>-гетероарила.

7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^1$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными из галогена, гидроксила, циано,  $C_1-C_6$  алкила,  $C_1-C_6$  галогеналкила,  $C_1-C_6$  алкоксила,  $C_1-C_6$  галогеналкоксила,  $C_3-C_6$  циклоалкила,  $C_3-C_6$  гетероциклоалкила,  $C_6$  арила, гетероарила,  $OCH_2-C_6$  арила и  $O-CH_2$ -гетероарила.

8. Соединение по п. 7, где фенильная группа замещена одной или более бензильными группами ( $OCH_2-C_6$  арил).

9. Соединение по п. 7, где фенильная группа замещена одной или более  $C_1-C_6$  алкоксильными группами.

10. Соединение по п. 7, где фенильная группа замещена одной или более галогенными группами.

11. Соединение по п. 7, где фенильная группа замещена одной или более циано,  $C_1-C_6$  галогеналкильными или  $C_1-C_6$  галогеналкоксильными группами.

12. Соединение по п. 7, где фенильная группа замещена одной или более пиразольными, пиридинильными, пиримидинильными или пиразинильными группами.

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $Ar$  представляет собой фенильную группу, которая необязательно замещена.

14. Соединение по п. 13, где фенильная группа замещена одной или двумя группами  $R^2$ , выбранными из галогена, гидроксила,  $C_1-C_8$  алкила,  $C_1-C_8$  алкоксила,  $C_6$  арила,  $O-C_6$  арила, гетероарила,  $O$ -гетероарила,  $O-CH_2-C_6$  арила и  $O-CH_2$ -гетероарила.

15. Соединение по п. 13, где фенильная группа замещена одной или двумя галогенными группами.

16. Соединение по п. 13, где фенильная группа замещена одной или двумя  $C_1-C_8$  алкоксильными группами.

17. Соединение по п. 13, где фенильная группа замещена одной или двумя гетероарильными группами.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $Ar$  представляет собой пиридинил, пиримидинил или пиразинил, необязательно замещенный одной или двумя группами  $R^2$ , выбранными из галогена, гидроксила,  $C_1-C_8$  алкила,  $C_1-C_8$  алкоксила,  $C_6$  арила,  $O-C_6$  арила, гетероарила,  $O$ -гетероарила,  $O-CH_2-C_6$  арила и  $O-CH_2$ -гетероарила.

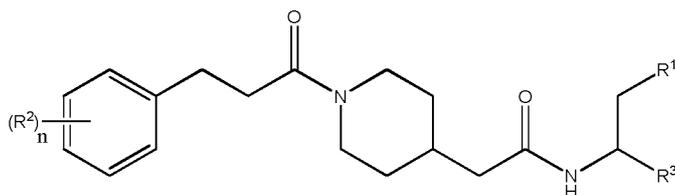
19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $n$  равно 0.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^3$  представляет собой  $CH_2OH$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2-C_1-C_6$  алкил,  $CO_2-C_1-C_6$  гетероалкил,  $CO_2-C_3-C_6$  циклоалкил или  $CO_2-C_1-C_6$  гетероалкил.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где  $R^3$  представляет собой

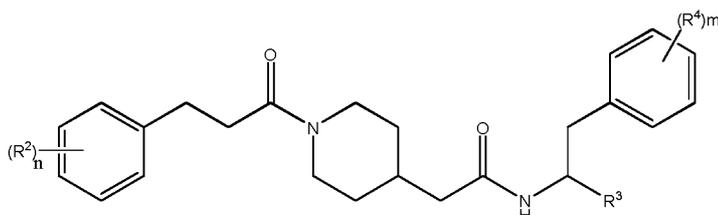
CO<sub>2</sub>Me или CO<sub>2</sub>H.

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу I-A:



Формула I-A.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу I-B.



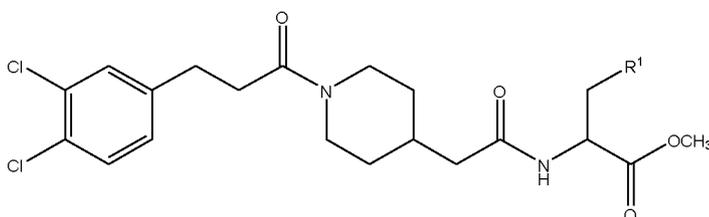
Формула I-B

где

*n* равен 0, 1 или 2;

и R<sup>4</sup> представляет собой галоген, OH, циано, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкоксил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> галогеналкоксил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероциклоалкил, C<sub>6</sub> арил, гетероарил, OCH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> арил или O-CH<sub>2</sub>-гетероарил.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, которое имеет формулу I-C.



Формула I-C.

25. Соединение по п. 1, которое выбрано из таблицы 1.

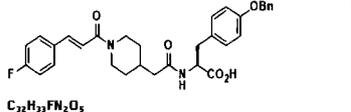
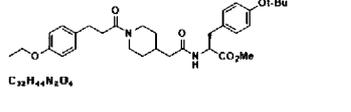
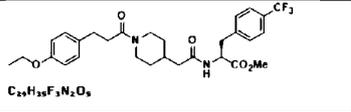
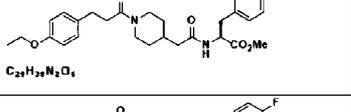
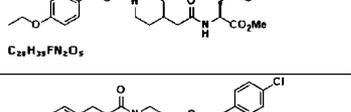
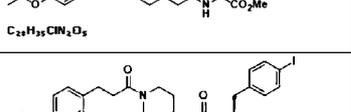
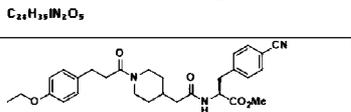
26. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из предыдущих пунктов, а также фармацевтический носитель и необязательный противораковый или противовоспалительный агент.

27. Способ лечения рака у субъекта, который в этом нуждается, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-25.

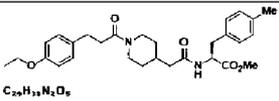
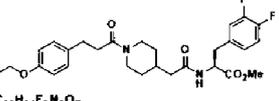
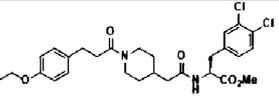
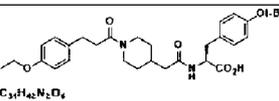
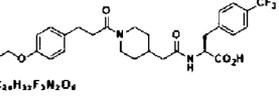
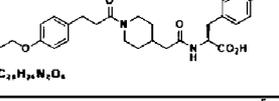
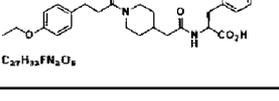
28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака груди, колоректального рака, рака шейки матки, рака желудочно-кишечного тракта, рака мочеполовой системы, рака головы и шеи, рака яичников, рака поджелудочной железы, рака простаты, рака почек, рака кожи и рака яичек

29. Способ по п. 27, отличающийся тем, что рак представляет собой рак легкого.

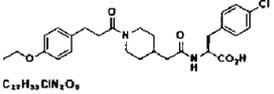
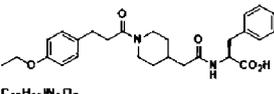
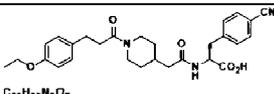
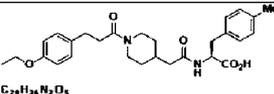
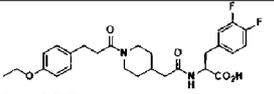
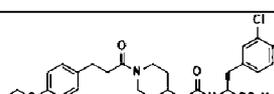
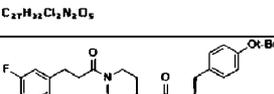
30. Способ уничтожения опухолевой клетки у субъекта, включающий приведение в контакт данной клетки с соединением по любому из пп. 1-25.

Структура	ИД	% ингибирования in vitro анализе связывания при 1 мкМ	% ингибирования in vitro анализе связывания при 5 мкМ	Значение анализа связывания IC <sub>50</sub> (мкМ)	% ингибирования в анализе люциферазы при 5 мкМ	Ингибиторы люциферазы IC <sub>50</sub> (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках A549 (KRAS mut, EGFR wt)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках H1650 (KRAS mut, EGFR wt)	% ингибирования экспрессии Sox2
 C <sub>22</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR3-027	66,7	69,6		74,67	3,59	нд	39,34	
 C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR4-172	-110,4	-38,4		25,98				
 C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-173	-1,5	14,9		80,68				
 C <sub>24</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR4-174	14,7	-9,1		11,57				
 C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-175	-6,4	44,9		61,46				
 C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-176	-1,9	42,5		72,71				
 C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> IN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-177	33,9	36,4		66,70				
 C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-179	33,9	59,0		60,48				

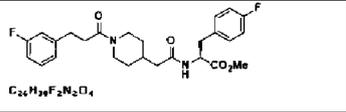
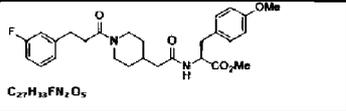
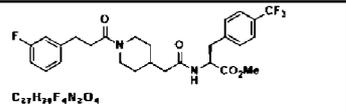
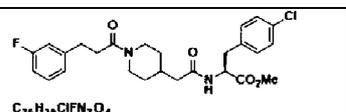
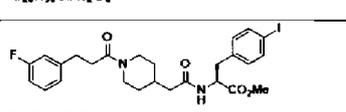
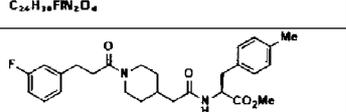
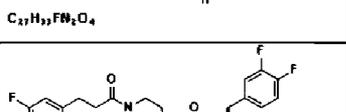
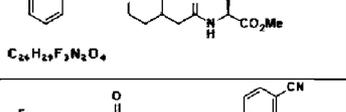
ФИГ. 1

Структура	ИД	% ингибирования <i>in vitro</i> анализе связывания при 1 мкМ	% ингибирования <i>in vitro</i> анализе связывания при 5 мкМ	Значение <i>in vitro</i> анализе связывания при 5 мкМ	% ингибирования <i>in vitro</i> анализе связывания при 5 мкМ	Ингибирование люциферазы IC <sub>50</sub> (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках A549 (KRAS mut, EGFR wt)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках H1650 (KRAS mut, EGFR wt)	% ингибирования экспрессии Sox2
 C <sub>25</sub> H <sub>31</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-180	-19,0	58,1		11,24				
 C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-181	20,5	26,8		-6,55				
 C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-182	31,4	73,5		59,17				
 C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-183	-27,7	25,8		3,28				
 C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR4-184	27,4	44,4		26,86				
 C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	SR5-001	29,2	55,3		0,66				
 C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-002	12,4	49,2		58,08				

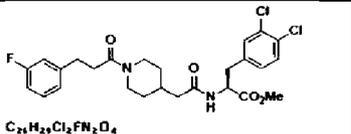
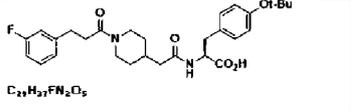
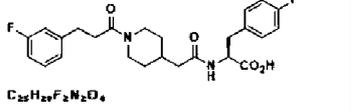
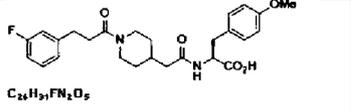
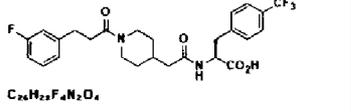
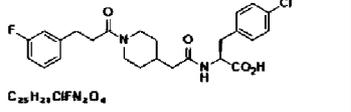
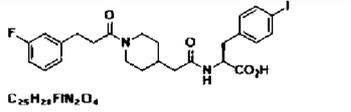
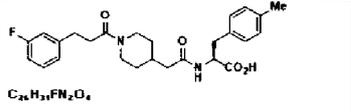
ФИГ. 1 (продолж.)

Структура	ИД	% ингибирования in vitro анализе связывания при 1 мкМ	% ингибирования in vitro анализе связывания при 5 мкМ	Значение анализа связывания IC <sub>50</sub> (мкМ)	% ингибирования в анализе люциферазы при 5 мкМ	Ингибиторы фразы Sox2 (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках A549 (KRS mut, EGFR wt)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках H1650 (KRS mut, EGFR wt)	% ингибирования экспрессии Sox2
 C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-003	33,1	55,9		77,95				
 C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> I <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-004	40,2	61,1		67,03				
 C <sub>22</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-005	37,6	41,7		46,07				
 C <sub>22</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-006	28,3	28,1		23,58				
 C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-007	50,7	49,3		8,52				
 C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-008	24,1	54,1		2,18				
 C <sub>30</sub> H <sub>35</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-012	68,7	61,6		32,81				

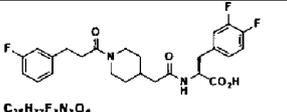
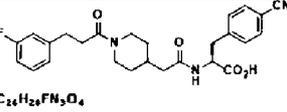
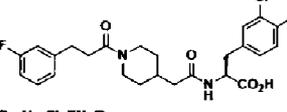
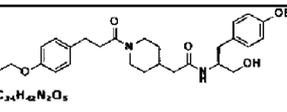
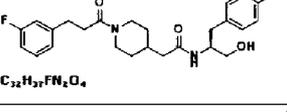
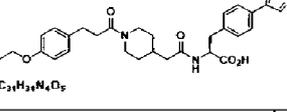
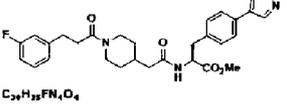
ФИГ. 1 (продолж.)

Структура	ИД	% ингибирования <i>in vitro</i> анализе связывания при 1 мкМ	% ингибирования <i>in vitro</i> анализе связывания при 5 мкМ	Значение анализа в связывании IC <sub>50</sub> (мкМ)	% ингибирования в анализе люциферазы при 5 мкМ	Ингибирование люциферазы IC <sub>50</sub> (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках A549 (KRAS mut, EGFR wt)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках H1650 (KRAS mut, EGFR wt)	% ингибирования экспрессии Sox2
 C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-013	64,6	49,8		22,79				
 C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-014	65,9	70,6		26,17				
 C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-015	67,1	56,0		11,07				
 C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-016	67,3	52,9		45,96				
 C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-017	77,1	47,7		73,18				
 C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-018	62,3	55,3		36,46				
 C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-019	54,7	64,5		79,95				
 C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-021	47,5	73,9		28,26				

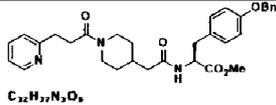
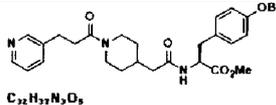
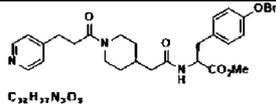
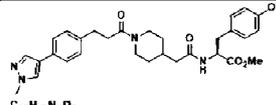
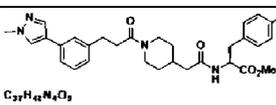
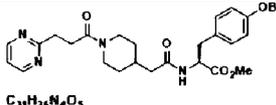
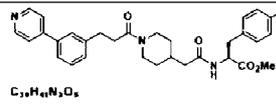
ФИГ. 1 (продолж.)

Структура	ИД	% ингибированя in vitro анализе связывания при 1 мкМ	% ингибированя in vitro анализе связывания при 5 мкМ	Значение анализа связывания IC <sub>50</sub> (мкМ)	% ингибированя в анализе люциферазы при 5 мкМ	Ингибироване люциферазы IC <sub>50</sub> Sox2 (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках A549 (KRAS mut, EGFR wt)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках H1650 (KRAS mut, EGFR wt)	% ингибированя в эксперименте экспрессии Sox2
 C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-022	43,3	50,8		28,65				
 C <sub>29</sub> H <sub>37</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-023	40,3	66,6		16,15				
 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> F <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-024	45,2	69,7		10,16				
 C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-025	82,2	63,3		30,60				
 C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> F <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-026	69,8	61,0		35,94				
 C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> ClFN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-027	46,0	59,2		33,33				
 C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> FIN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-028	53,6	47,6		76,04				
 C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-030	61,4	64,7		18,75				

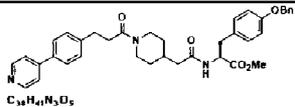
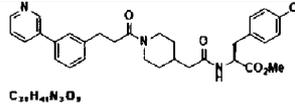
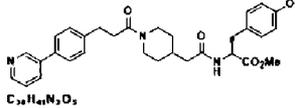
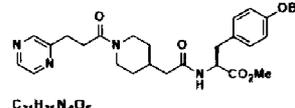
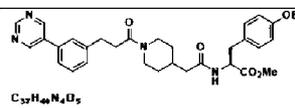
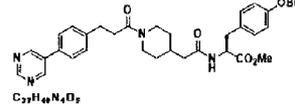
ФИГ. 1 (продолж.)

Структура	ИД	% ингибирования <i>in vitro</i> анализе связывания при 1 мкМ	% ингибирования <i>in vitro</i> анализе связывания при 5 мкМ	Значение анализа связывания IC <sub>50</sub> (мкМ)	% ингибирования в анализе люциферазы при 5 мкМ	Ингибирование люциферазы IC <sub>50</sub> (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> жизне способности в клетках	Значение IC <sub>50</sub> жизне способности в клетках H1650 (KRAS mut, EGFR wt)	% ингибирования <i>in vitro</i> экспрессии Sox2
 C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-031	38,4	51,4		14,45				
 C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-032	44,1	45,8		12,37				
 C <sub>25</sub> H <sub>27</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-033	37,5	52,3		23,83				
 C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	SR5-038	70,0	83,3	0,54		3,36	12,52	28,2	
 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	SR5-039	43,0	93,9	0,33		2,31	24,21	11,8	
 C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	SR5-052	-28,8	40,3						
 C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	SR5-060	-3,2	-2,6						

ФИГ. 1 (продолж.)

Структура	ИД	% ингибирования in vitro анализе связывания при 1 мкМ	% ингибирования in vitro анализе связывания при 5 мкМ	Значение анализа связывания IC <sub>50</sub> (мкМ)	% ингибирования в анализе люциферазы при 5 мкМ	Ингибиторы фразы IC <sub>50</sub> Sox2 (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках A549 (KRAS mut, EGFR wt)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках H1650 (KRAS mut, EGFR wt)	% ингибирования в эксперименте экспрессии Sox2
 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	SR5-064	-8,6	32,4						
 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	SR5-065	23,2	38,5						
 C <sub>22</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	SR5-067	37,0	53,4						
 C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	SR5-068	66,1	98,4	0,31		16,73			
 C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	SR5-069	69,9	94,9	0,08		21,24			
 C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	SR5-070	-18,3	27,0						
 C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	SR5-076	48,3	94,5			13,01			

ФИГ. 1 (продолж.)

Структура	ИД	% ингибированя in vitro анализе связывания при 1 мкМ	% ингибированя in vitro анализе связывания при 5 мкМ	Значение анализа связывания IC <sub>50</sub> (мкМ)	% ингибированя в анализе связывания при 5 мкМ	Ингибиторы феразы IC <sub>50</sub> Sox2 (мкМ)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках А549 (KRAS mut, EGFR wt)	Значение IC <sub>50</sub> жизнеспособности в клетках H1650 (KRAS mut, EGFR wt)	% ингибированя в эксперименте ни Sox2
 C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	SR5-077	61,7	94,7	0,12		6,17			
 C <sub>25</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	SR5-078	92,2	98,0	0,06		13,95			
 C <sub>31</sub> H <sub>41</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	SR5-079	66,7	99,4			19			
 C <sub>31</sub> H <sub>38</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	SR5-080	34,9	46,9						
 C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	SR5-081	67,8	96,8			>50			
 C <sub>32</sub> H <sub>40</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	SR5-082	64,3	97,7			32,08			

ФИГ. 1 (продолж.)