

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202190657 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.07.22(22) Дата подачи заявки  
2019.08.30

(51) Int. Cl. *A61P 9/00* (2006.01)  
*C07D 241/08* (2006.01)  
*C07D 241/38* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 401/06* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 403/06* (2006.01)  
*C07D 405/04* (2006.01)  
*C07D 405/06* (2006.01)  
*C07D 405/12* (2006.01)  
*C07D 405/14* (2006.01)  
*C07D 409/14* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 417/04* (2006.01)  
*C07D 471/10* (2006.01)  
*C07D 487/10* (2006.01)  
*C07D 491/107* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61K 31/499* (2006.01)

## (54) ИНГИБИТОРЫ САРКОМЕРА СЕРДЦА

(31) 62/726,162

(32) 2018.08.31

(33) US

(86) PCT/US2019/049118

(87) WO 2020/047447 2020.03.05

(71) Заявитель:

САЙТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)

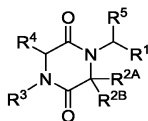
(72) Изобретатель:

Чуан Чихуань, Морган Брэдли П.,  
Вандервал Марк, Эшкрафт Люк В.,  
Лау Кевин (US)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Предложены соединения формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как определено в данном документе. Также предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложены способы применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

A1

202190657

202190657

A1

## ИНГИБИТОРЫ САРКОМЕРА СЕРДЦА

### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Эта заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/726 162, поданной 31 августа 2018 г., озаглавленной «CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS», содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки во всех отношениях.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[1] В данном документе предложены гетероциклические соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы лечения различных сердечных заболеваний и патологических состояний такими соединениями.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[2] Раскрытие относится к определенным химическим веществам, которые избирательно модулируют саркомеры сердца, и, в частности, к определенным химическим веществам, фармацевтическим композициям и способам лечения различных сердечных заболеваний и патологических состояний.

[3] Саркомер сердца состоит из сети сократительных и структурных белков, которые регулируют функцию сердечной мышцы. Компоненты саркомера сердца представляют собой мишени для лечения различных заболеваний сердца и патологических состояний, например, путем увеличения сократимости или содействия полной релаксации для модуляции систолической и диастолической функции, соответственно. Сила и скорость сокращения сердечной мышцы является основным фактором, определяющим функцию органа, и модулируется циклическими взаимодействиями актина и миозина. Регуляция связывания актина и миозина определяется сетью регуляторных белков миофиламента и уровнем внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ . Тропониновый комплекс и тропомиозин представляют собой тонкие филаментные белки, которые определяют доступность сайтов связывания актина, а также необходимые и регулирующие легкие цепи, а также связывающий миозин белок С модулируют положение и механические свойства миозина.

[4] Аномалии саркомера сердца были определены в качестве основной причины различных заболеваний и патологических состояний сердца, таких как гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFrEF). Мутации в белках саркомера вызывают заболевание, делая сердечную мышцу либо «гипер», либо «гипо» сократительной.

Модуляторы сердечного саркомера могут быть использованы для восстановления баланса сократимости и остановки или обращения течения заболевания.

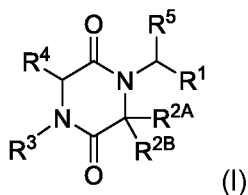
[5] Современные агенты, которые нацелены на саркомер сердца, такие как инотропы (лекарства, которые увеличивают сократительную способность сердца), плохо селективны в отношении сердечной ткани, что приводит к признанным побочным эффектам, которые ограничивают их использование. Эти неблагоприятные эффекты включают повреждение клеток, вызванное повышенным расходом энергии, обострением нарушений релаксации и потенциальными аритмогенными побочными эффектами, которые могут возникнуть в результате повышения концентрации цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$  и циклического АМФ в инотропно-стимулированном миокарде. Учитывая ограничения действующих агентов, необходимы новые подходы для улучшения сердечной функции при HCM и HFpEF.

[6] По-прежнему существует острая потребность в агентах, которые используют новые механизмы действия и могут иметь лучшие результаты с точки зрения облегчения симптомов, безопасности и смертности пациентов, как краткосрочные, так и долгосрочные. Новые агенты с улучшенным терапевтическим индексом по сравнению с действующими агентами обеспечат средства для достижения этих клинических результатов. Селективность агентов, направленных на саркомеры сердца (например, путем воздействия на миозин сердца), была определена как важное средство для достижения этого улучшенного терапевтического индекса. В настоящем раскрытии предложены такие агенты (в частности, ингибиторы саркомеров сердца) и способы их применения. Эти агенты являются аллостерическими ингибиторами сердечного миозина. Преимущества этих соединений включают более широкий терапевтический индекс, меньшее влияние на сердечную релаксацию, лучшую фармакокинетику и лучшую безопасность.

[7] В настоящем раскрытии предложены химические вещества, фармацевтические композиции и способы для лечения сердечной недостаточности, включая HCM и HFpEF. Композиции являются ингибиторами саркомеров сердца, например, ингибиторами миозина сердца.

#### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[8] В одном аспекте предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

$R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  и  $R^3$  определены по любому из (i) – (iii):

(i)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

или

(ii)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

или

(iii)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклильное кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного



гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

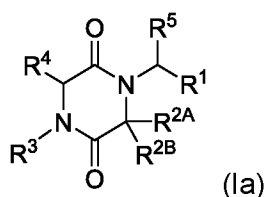
при этом, когда применяют одно или более положений (a) – (c), то  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (i), и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b)  $R^{2A}$  и  $R^3$  являются такими, как определено по (ii), и  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил;

(c)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (iii), и  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил.

[9] В другом аспекте предложено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

$R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

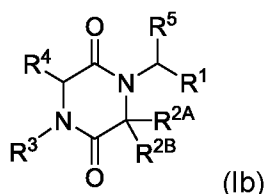
$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

причем, когда  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил,  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил,

замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

[10] В другом аспекте предложено соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

$R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

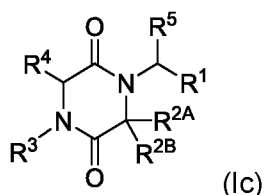
$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

причем, когда  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил,  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

[11] В другом аспекте предложено соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного пиридила и замещенного или незамещенного пиридила;

$R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное или замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

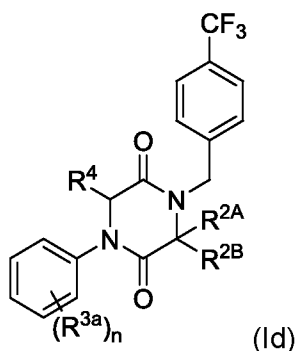
$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

причем, когда  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил,  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

[12] В другом аспекте предложено соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

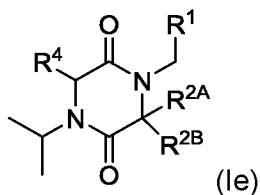
$R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$n$  равно 0, 1 или 2;

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из галогена и циано; и

$R^4$  представляет собой H.

[13] В другом аспекте предложено соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемая соль:



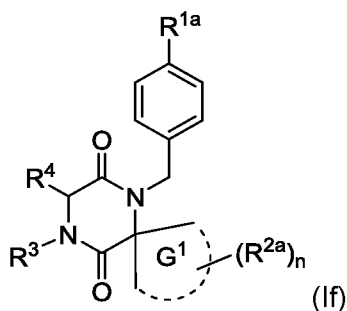
где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

$R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и  $R^4$  представляет собой H; причем, когда  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил,  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

**[14]** В другом аспекте предложено соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$G^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкильного, замещенного или незамещенного циклоалкенильного, замещенного или незамещенного циклоалкинильного и замещенного или незамещенного гетероциклильного кольца, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина;

$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксидила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила,

замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

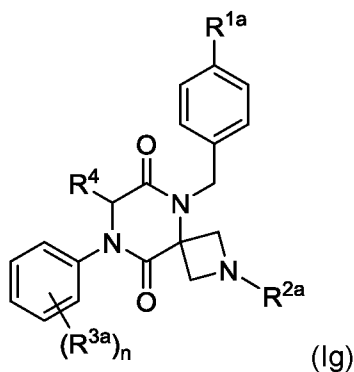
$n$  равен 0, 1, 2 или 3;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила; и

$R^4$  представляет собой H;

причем, когда  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил,  $R^{1a}$  не представляет собой метил или метокси.

**[15]** В другом аспекте предложено соединение формулы (lg) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина;

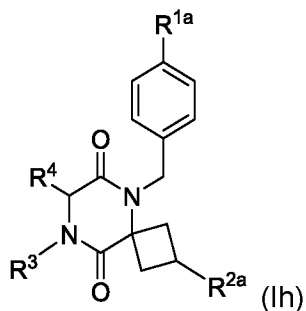
$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоконила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

$n$  равен 0, 1, 2 или 3;

$R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из галогена и циано; и

$R^4$  представляет собой H.

**[16]** В другом аспекте предложено соединение формулы (lh) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиринила;

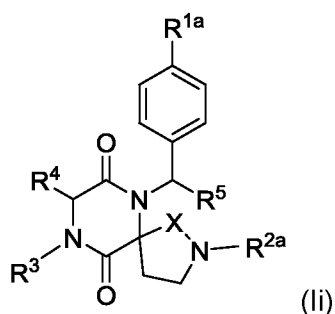
$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминоксикарбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла и замещенного или незамещенного арила; и

$R^4$  представляет собой H;

причем, когда  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил,  $R^{1a}$  не представляет собой метил или метокси.

**[17]** В другом аспекте предложено соединение формулы (li), или его фармацевтически приемлемая соль:



**[18]** где:

$R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиринила;

$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминоксикарбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла и замещенного или незамещенного арила;

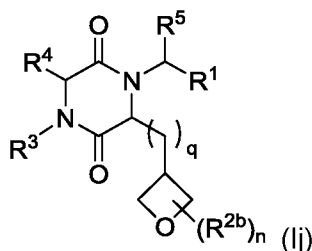
$R^4$  представляет собой H;

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

X представляет собой  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ ;

причем, когда  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил,  $R^{1a}$  не представляет собой метил или метокси.

**[19]** В другом аспекте предложено соединение формулы (Ij) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

каждый  $R^{2b}$  независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

$R^4$  представляет собой H;

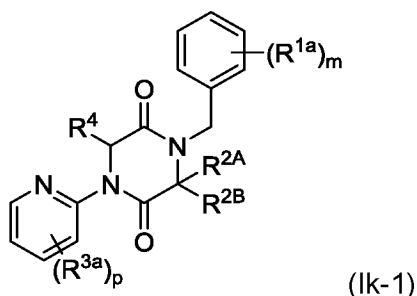
$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

n равен 0, 1 или 2; и

q равно 0 или 1,

причем, когда  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил, тогда  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

**[20]** В другом аспекте предложено соединение формулы (Ik-1) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, и замещенного или незамещенного гетероциклила;

$m$  равно 0, 1 или 2;

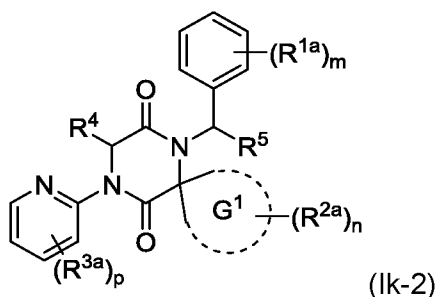
$p$  представляет собой 0, 1 или 2;

каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила и замещенного или незамещенного алкокси; и

$R^4$  представляет собой H.

[21] В другом аспекте предложено соединение формулы (Ik-2) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$G^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного гетероциклила;

каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила;

каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксикарбонила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или



незамещенного аминотионила, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила;

каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и замещенного или незамещенного алкила,

$R^4$  представляет собой H;

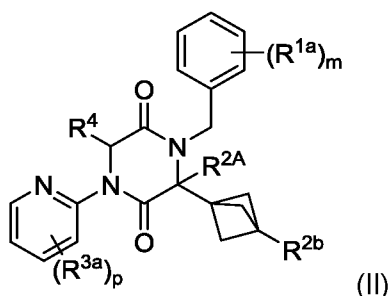
$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

m равно 0, 1 или 2;

n равен 0, 1 или 2; и

p равен 0, 1 или 2.

[22] В другом аспекте предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоконила и гидроксид;

m равно 0, 1 или 2;

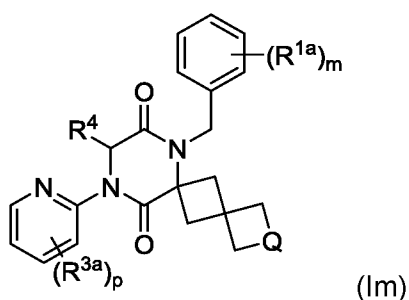
p представляет собой 0, 1 или 2;

каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила;

каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой галоген; и

$R^4$  представляет собой H.

[23] В другом аспекте предложено соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

Q представляет собой -O- или -N(R<sup>2b</sup>)-;

R<sup>2b</sup> выбран из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного ацила;

m равно 0, 1 или 2;

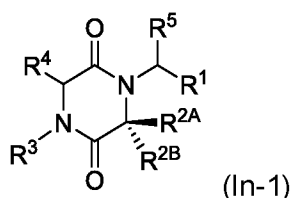
p представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R<sup>1a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила;

каждый R<sup>3a</sup> независимо представляет собой галоген; и

R<sup>4</sup> представляет собой H.

[24] В другом аспекте предложено соединение формулы (In-1) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup> и R<sup>3</sup> определены по любому из (i) – (iii):

(i) R<sup>2A</sup> представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R<sup>2B</sup> выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

или

(ii) R<sup>2A</sup> представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R<sup>2B</sup> представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

или

(iii)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

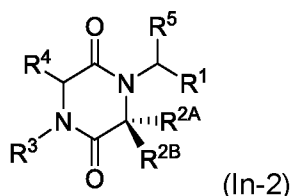
при этом, когда применяют одно или более положений (a) – (c), то  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (i), и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b)  $R^{2A}$  и  $R^3$  являются такими, как определено по (ii), и  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил;

(c)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (iii), и  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил.

**[25]** В другом аспекте предложено соединение формулы (In-2) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

$R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  и  $R^3$  определены по любому из (i) – (iii):

(i)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

или

(ii)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

или

(iii)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклильное кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

при этом, когда применяют одно или более положений (a) – (c), то  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (i), и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b)  $R^{2A}$  и  $R^3$  являются такими, как определено по (ii), и  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил;

(c)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (iii), и  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил.

**[26]** В некоторых случаях предложены соединения, выбранные из группы, состоящей из соединений Таблицы 1 или их фармацевтически приемлемых солей.

**[27]** В некоторых аспектах предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или любую его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[28]** В некоторых аспектах предложены способы лечения заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или любой ее вариации, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или любую его вариацию, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM). В некоторых вариантах осуществления изобретения HCM является обструктивным или необструктивным или вызвано саркомерными и/или несаркомерными мутациями. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFrEF). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца выбирают из группы, состоящей из диастолической дисфункции, первичной или вторичной рестриктивной кардиомиопатии, инфаркта миокарда, стенокардии и обструкции выносящего тракта левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления изобретения болезнь сердца представляет собой гипертоническую болезнь сердца, врожденную болезнь сердца, ишемию сердца, ишемическую болезнь сердца, диабетическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, правостороннюю сердечную недостаточность, кардиоренальный синдром или инфильтративную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с сердечным старением и/или диастолической дисфункцией вследствие старения. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с гипертрофией левого желудочка и/или концентрическим ремоделированием левого желудочка.

**[29]** В других аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с HCM у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или любой ее вариации, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или любую ее вариацию, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из болезни Фабри, болезни Данона, митохондриальной кардиомиопатии и синдрома Нунана.

**[30]** В некоторых аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, которое связано с утолщением стенки левого желудочка у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения формулы (I) или любой ее вариации, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или любую его вариацию, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние выбирают из группы, состоящей из гипертонии, пороков сердца (таких как аортальный стеноз и регургитация митрального клапана), метаболических синдромов (таких как диабет и ожирение), терминальной стадии почечной недостаточности, склеродермии, апноэ во сне, амилоидоза, болезни Фабри, болезни Фридрейха, атаксии Фридрейха, болезни Данона, синдрома Нунана и болезни Помпе.

**[31]** В других аспектах предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, которое связано с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. Также предложены способы лечения мышечной дистрофии (например, мышечная дистрофия Дюшенна) или болезни накопления гликогена.

**[32]** Также предложены способы ингибирования сердечных саркомеров, причем способ включает приведение в контакт сердечного саркомера с соединением формулы (I) или любой ее вариации, или фармацевтически приемлемой солью или фармацевтической композицией, содержащей соединение формулы (I) или любую его вариацию, или его фармацевтически приемлемую соль.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

*Определения*

**[33]** Используемые в настоящем описании следующие слова и фразы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением того, что контекст, в котором они используются, указывает на иное.

**[34]** Во всей этой заявке, если в контексте не указано иное, ссылки на соединение формулы (I) включают все подгруппы формулы (I), определенные в данном документе, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2), включая все подструктуры, подроды, предпочтения, варианты осуществления, примеры и конкретные соединения, определенные и/или описанные в данном документе. Ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают ионные формы, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, сольваты, сокристаллы, хелаты, изомеры, таутомеры, оксиды (например, N-оксиды, S-оксиды), сложные эфиры, пролекарства, изотопы и/или их защищенные формы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают в себя их полиморфы, сольваты, сокристаллы, изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают в себя их полиморфы, сольваты и/или сокристаллы. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают в себя их изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых вариантах осуществления изобретения ссылки на соединение формулы (I) и его подгруппы, такие как формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) включают в себя их сольваты.

**[35]** «Алкил» охватывает линейные и разветвленные углеродные цепи, имеющие указанное количество атомов углерода, например, от 1 до 20 атомов углерода, или от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода. Например, C<sub>1-6</sub> алкил охватывает как линейный, так и разветвленный алкил с 1-6 атомами углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, должны охватываться все версии с разветвленной и линейной цепью, имеющие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «пропил» включает n-пропил и изопропил; и «бутил» включает n-бутил, втор-бутил, изобутил и т-бутил. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются

ими, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил.

**[36]** Когда задан диапазон значений (например,  $C_{1-6}$  алкил), включены каждое значение в пределах диапазона, а также все промежуточные диапазоны. Например, « $C_{1-6}$  алкил» включает  $C_1$ ,  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_6$ ,  $C_{1-6}$ ,  $C_{2-6}$ ,  $C_{3-6}$ ,  $C_{4-6}$ ,  $C_{5-6}$ ,  $C_{1-5}$ ,  $C_{2-5}$ ,  $C_{3-5}$ ,  $C_{4-5}$ ,  $C_{1-4}$ ,  $C_{2-4}$ ,  $C_{3-4}$ ,  $C_{1-3}$ ,  $C_{2-3}$  и  $C_{1-2}$  алкил.

**[37]** «Алкенил» относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Группа может быть в цис- или транс-конфигурации (конфигурации Z или E) относительно двойной связи(ей). Алкенильные группы включают в себя, но не ограничиваются ими, этенил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил) и бутенил (например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил).

**[38]** «Алкинил» относится к ненасыщенной разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, пропинил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутинил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил).

**[39]** «Циклоалкил» обозначает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая циклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический углерод. Например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) представляет собой циклоалкильную группу, тогда как 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкильной группой. Примеры полициклических циклоалкильных групп, состоящих из



циклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

**[40]** «Циклоалкенил» обозначает неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее указанное количество атомов углерода (например, от 3 до 10 или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце) и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Циклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры циклоалкенильных групп включают в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил и циклогексенил, а также мостиковые и каркасные кольцевые группы (например, бицикло[2.2.2]октен). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкенильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая алкенильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода. Например, инден-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) считается циклоалкенильной группой, тогда как инден-4-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается циклоалкенильной группой. Примеры полициклических циклоалкенильных групп, состоящих из циклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

**[41]** «Циклоалкинил» относится к ненасыщенной углеводородной группе в циклоалкиле, имеющей по меньшей мере один участок ацетиленовой ненасыщенности (т.е. имеющей по меньшей мере один фрагмент формулы  $C\equiv C$ ). Циклоалкинил может состоять из одного кольца, такого как циклооктин, или нескольких колец. Один циклоалкинильный фрагмент представляет собой ненасыщенный циклический углеводород, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов углерода (« $C_5$ - $C_{10}$  циклоалкинил»). Примеры включают циклопентин, циклогексин, циклогептин, циклооктин, циклононин и тому подобное.

**[42]** «Арил» обозначает ароматическое карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Арильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут включать неароматическое кольцо, конденсированное с ароматическим кольцом, при условии, что полициклическая арильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Так 1,2,3,4-тетрагидронафталин-5-ильная группа (где

фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4- тетрагидронафталин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается арильной группой. Аналогично 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) считается арильной группой, тогда как 1,2,3,4- тетрагидрохинолин-1-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) не считается арильной группой. Однако термин «арил» не охватывает или не перекрывает «гетероарил», как определено в настоящем документе, независимо от точки присоединения (например, как хинолин-5-ил, так и хинолин-2-ил являются гетероарильными группами). В некоторых случаях арил представляет собой фенил или нафтил. В некоторых случаях арил представляет собой фенил. Дополнительные примеры арильных групп, включающих ароматическое углеродное кольцо, конденсированное с неароматическим кольцом, описаны ниже.

**[43]** «Гетероарил» означает ароматическое кольцо, содержащее указанное число атомов (например, от 5 до 12 или от 5 до 10 членный гетероарил), состоящий из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероарильные группы не содержат соседних атомов S и O. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 2. В некоторых вариантах осуществления общее количество атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 1. Если не указано иное, гетероарильные группы могут быть связаны с исходной структурой атомом углерода или азота, если позволяет валентность. Например, «пиридил» включает 2-пиридилную, 3-пиридилную и 4-пиридилную группы, а «пирролил» включает в себя 1-пирролилную, 2-пирролилную и 3-пирролилную группы.

**[44]** В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры включают в себя пиррол, пиразол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,3,4-триазол), тетразол, фуран, изоксазол, оксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиадиазол (например, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол), пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин.

**[45]** В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают в себя индол, изоиндол, индазол, бензоимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензоизоксазол,

бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин, 1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин, 1Н-пирроло[2,3-*c*]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-*c*]пиридин, 3Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридин, 1Н-пирроло[3,2-*c*]пиридин, 1Н-пиразоло[4,3-*c*]пиридин, 1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*c*]пиридин, фууро[2,3-*b*]пиридин, оксазоло[5,4-*b*]пиридин, изоксазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин, фууро[3,2-*b*]пиридин, оксазоло[4,5-*b*]пиридин, изоксазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*b*]пиридин, фууро[2,3-*c*]пиридин, оксазоло[5,4-*c*]пиридин, изоксазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*c*]пиридин, фууро[3,2-*c*]пиридин, оксазоло[4,5-*c*]пиридин, изоксазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-*c*]пиридин, тиено[2,3-*b*]пиридин, тиазоло[5,4-*b*]пиридин, изотиазоло[5,4-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*b*]пиридин, тиено[3,2-*b*]пиридин, тиазоло[4,5-*b*]пиридин, изотиазоло[4,5-*b*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*b*]пиридин, тиено[2,3-*c*]пиридин, тиазоло[5,4-*c*]пиридин, изотиазоло[5,4-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[5,4-*c*]пиридин, тиено[3,2-*c*]пиридин, тиазоло[4,5-*c*]пиридин, изотиазоло[4,5-*c*]пиридин, [1,2,3]тиадиазоло[4,5-*c*]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-нафтиридин, 2,6-нафтиридин), имидазо[1,2-*a*]пиридин, 1Н-пиразоло[3,4-*d*]тиазол, 1Н-пиразоло[4,3-*d*]тиазол и имидазо[2,1-*b*]тиазол.

**[46]** В других случаях полициклические гетероарильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), конденсированный с гетероарильным кольцом, при условии, что полициклическая гетероарильная группа связана с исходной структурой через атом в ароматическом кольце. Например, 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-2-ильная группа (где фрагмент связан с родительской структурой через ароматический атом углерода) считается гетероарильной группой, тогда как 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]тиазол-5-ил (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом углерода) не считается гетероарильной группой. Примеры полициклических гетероарильных групп, состоящих из гетероарильного кольца, конденсированного с неароматическим кольцом, описаны ниже.

**[47]** «Гетероциклоалкил» означает неароматическое, полностью замещенное кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3 до 10 или от 3 до 7

членный гетероциклоалкил), состоящий из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных атомов кольца, представляющих собой углерод. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил. Примеры включают тиоморфолин-S-оксид и тиоморфолин-S,S-диоксид. Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкильной группой, тогда как 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкильных групп, состоящих из гетероциклоалкильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

**[48]** «Гетероциклоалкенил» обозначает неароматическое кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3 до 10 или от 3 до 7 членный гетероциклоалкил), состоящее из одного или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S и остальных кольцевых атомов, представляющих собой углерод, и по меньшей мере одну двойную связь, полученную удалением одной молекулы водорода от соседних атомов углерода, соседних атомов азота или соседних атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкенильных групп включают в себя дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1H-пирролил, 2,5-дигидро-1H-пирролил), дигидроимидазоил (например, 2,3-дигидро-1H-имидазоил, 4,5-дигидро-1H-имидазоил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2H-пиранил, 3,6-дигидро-2H-пиранил), тетрагидропиридинил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил) и дигидропиридин (например,

1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин). Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкенильная группа связана с исходной структурой через неароматический атом углерода или азота. Например, 1,2-дигидрохинолин-1-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, тогда как 1,2-дигидрохинолин-8-ильная группа (где фрагмент связан с исходной структурой через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкенильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкенильных групп, состоящих из гетероциклоалкенильной группы, конденсированной с ароматическим кольцом, описаны ниже.

**[49]** Примеры полициклических колец, состоящих из ароматического кольца (например, арил или гетероарил), конденсированного с неароматическим кольцом (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), включают в себя инденил, 2,3-дигидро-1H-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, бензо[1,3]диоксолил, тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индолинил, изоиндолинил, 2,3-дигидро-1H-индазолил, 2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 1,3-дигидробензо[c]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридинил, индолин-2-он, индолин-3-он, изоиндолин-1-он, 1,2-дигидроиндазол-3-он, 1H-бензо[d]имидазоил-2(3H)-он, бензофуран-2(3H)-он, бензофуран-3(2H)-он, изобензофуран-1(3H)-он, бензо[c]изоксазол-3(1H)-он, бензо[d]изоксазол-3(2H)-он, бензо[d]оксазол-2(3H)-он, бензо[b]тиофен-2(3H)-он, бензо[b]тиофен-3(2H)-он, бензо[c]тиофен-1(3H)-он, бензо[c]изотиазол-3(1H)-он, бензо[d]изотиазол-3(2H)-он, бензо[d]тиазол-2(3H)-он, 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он, хинолин-4(3H)-он, хиназолин-4(3H)-он, хиназолин-2,4(1H,3H)-дион, хиноксалин-2(1H)-он, хиноксалин-2,3(1H,4H)-дион, циннолин-4(3H)-он, пиридин-2(1H)-он, пиримидин-2(1H)-он, пиримидин-4(3H)-он, пиридазин-3(2H)-он, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[2,3-c]пиридин-2(3H)-он, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3H)-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он

и 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он. Как обсуждалось в настоящем документе, считается ли каждое кольцо арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой, через который фрагмент связан с исходной структурой.

**[50]** Термин «гетероцикл», «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к насыщенному, частично ненасыщенному или ненасыщенному 4–12-членному кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Если не указано иное, гетероатом может быть связан углеродом или азотом, группа  $-\text{CH}_2-$  необязательно может быть заменен на  $-\text{C}(\text{O})-$ , и кольцевой атом серы необязательно может быть окислен с образованием сульфинильной или сульфонильной группы. Гетероциклы могут быть ароматическими (гетероарилы) или неароматическими. Кроме того, не все кольца полициклической гетероциклильной группы могут быть ароматическими (например, арил или гетероарил). Например, 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ильная группа и 1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ильная группа обе считаются гетероциклильной группой.

**[51]** «Гетероциклил», «гетероциклил» или «гетероциклический» также включает бициклические, трициклические и тетрациклические группы, в которых любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя кольцами, независимо выбранными из арилов, циклоалкилов и гетероциклов. Примеры гетероциклов включают в себя акридинил, бензимидазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиенил, бензоксазолил, биотинил, циннолинил, дигидрофурил, дигидроиндолил, дигидропиранил, дигидротиенил, дитиазолил, фурил, гомопиперидинил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, индолил, изохинолил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолидинил, пиразинил, пиразолил, пиразолинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пиримидил, пирролидинил, пирролидин-2-онил, пирролинил, пирролил, хинолинил, хиноксалоил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолил, тетрагидропиранил, тетрагидрохинолил, тетразолил, тиадиазолил, тиазолидинил, тиазолил, тиенил, тиоморфолинил, тиопиранил и триазолил.

**[52]** «Галоген» относится к фтору, хлору, бром или иоду.

**[53]** Если не указано иное, соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, включают все возможные энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизомерные формы, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и смеси их промежуточных соединений. Энантиомеры, диастереомеры,

мезоизомеры и другие стереоизомерные формы могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методик. Если не указано иное, когда соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, предполагается, что соединения включают как E, так и Z изомеры. Когда соединения, описанные в данном документе, содержат фрагменты, способные к таутомеризации, и, если не указано иное, подразумевается, что соединения включают все возможные таутомеры.

**[54]** «Защитная группа» имеет значение, обычно ассоциируемое с ней в органическом синтезе, т. е. группа, которая избирательно блокирует один или более реакционных участков в многофункциональном соединении, так что химическая реакция может быть проведена выборочно на другом незащищенном реакционноспособном месте, и такая, что группа может быть легко удалена после того, как реакция завершена. Различные защитные группы описаны, например, в T.H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Например, «гидроксил-защищенная форма» содержит по меньшей мере одну гидроксил-группу, защищенную гидроксил-защитной группой. Аналогично, амины и другие реакционноспособные группы могут быть аналогичным образом защищены.

**[55]** Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли любого из приведенных в данном документе соединений, которые, как известно, нетоксичны и обычно используются в фармацевтической литературе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемая соль соединения сохраняет биологическую эффективность соединений, описанных в данном документе, и не является биологически или иным образом нежелательной. Примеры фармацевтически приемлемых солей можно найти в Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту,

фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтилсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, стеариновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают в себя, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины; циклические амины; и основные ионообменные смолы. Примеры органических оснований включают в себя изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемую соль присоединения основания выбирают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

**[56]** Если соединение, описанное в данном документе, получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание может быть получено путем подщелачивания раствора соли кислоты. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание, соль присоединения, в частности фармацевтически приемлемую соль присоединения, можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствором кислоты в соответствии с обычными методиками получения соли присоединения кислот из основных соединений (см., например, Berge et al., *Pharmaceutical Salts*, *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19). Специалистам в данной области техники известны различные методики синтеза, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения.

**[57]** «Сольват» образуется при взаимодействии растворителя и соединения. Подходящие растворители включают, например, воду и спирты (например, этанол). Сольваты включают гидраты, имеющие любое соотношение соединения к воде, такие как моногидраты, дигидраты и полугидраты.

**[58]** Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один или более заместителей, включая, но не ограничиваясь ими, такие заместители, как алкокси, ацил, ацилокси, карбонилалкокси, ациламино, амина, аминоксил, алкоксикарбонил, аминокарбониламино, аминокарбонилалкокси,



циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, арилокси, циано, азидо, галоген, гидроксил, нитро, карбоксил, тиол, тιοалкил, алкил, алкенил, алкинил, гетероциклил, аралкил, аминосульфони́л, сульфониламино, сульфони́л, оксо и тому подобное. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. В тех случаях, когда термин «замещенный» используется для описания структурной системы, замещение подразумевается в любом положении с допустимой валентностью в системе. Когда группа или фрагмент имеют более одного заместителя, подразумевается, что заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит от одного до пяти заместителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеют один заместитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент имеет два заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит три заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит четыре заместителя. В некоторых вариантах осуществления изобретения замещенная группа или фрагмент содержит пять заместителей.

**[59]** «Необязательный» или «необязательно» означает, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда происходит данное событие или обстоятельство, и случаи, когда это не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» охватывает как «алкил», так и «замещенный алкил», как определено в данном документе. Специалистам в данной области будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы не предназначены для введения каких-либо структур замещения или замены, которые являются стерически непрактичными, синтетически неосуществимыми и/или по своей природе нестабильными. Также следует понимать, что, когда группа или фрагмент необязательно замещены, раскрытие включает как варианты осуществления, в которых группа или фрагмент замещены, так и варианты осуществления, в которых группа или фрагмент является незамещенным.

**[60]** Раскрытые и/или описанные в данном документе соединения могут быть обогащены изотопными формами, например обогащены по содержанию  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и/или  $^{14}\text{C}$ . В одном варианте осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Такие дейтерированные формы могут быть получены, например, с помощью методики, описанной в патентах США № 5846514 и 6334997.

Такие дейтерированные соединения могут улучшать эффективность и увеличивать продолжительность действия соединений, раскрытых и/или описанных в данном документе. Дейтерийзамещенные соединения можно синтезировать с использованием различных методов, например, описанных в: Dean, D., Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development, *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6(10); Kabalka, G. et al., The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, *Tetrahedron*, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E., Synthesis of radiolabeled compounds, *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64(1-2), 9-32.

**[61]** Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый эксципиент» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное. Применение таких сред и средств в отношении 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 применение в фармацевтических композициях. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в фармацевтические композиции.

**[62]** Термины «пациент», «индивидуум» и «субъект» относятся к животному, такому как млекопитающее, птица или рыба. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект является млекопитающим. Млекопитающие включают в себя, например, мышей, крыс, собак, кошек, свиней, овец, лошадей, коров и людей. В некоторых вариантах осуществления изобретения пациент или субъект представляет собой человек, например человек, который был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть пригодны как для терапии человека, так и для ветеринарии.

**[63]** В контексте данного документа термин «терапевтический» относится к способности модулировать саркомер сердца. В контексте данного документа термин «модуляция» относится к изменению активности как к прямому или косвенному ответу на присутствие химического объекта, как описано в данном документе, относительно активности в отсутствие химического объекта. Изменение может представлять собой увеличение активности или уменьшение активности, и может быть связано с прямым взаимодействием химического объекта с мишенью или из-за взаимодействия химического объекта с одним или более другими

факторами, которые, в свою очередь, влияют на цель деятельности. Например, присутствие химического объекта может, например, увеличивать или уменьшать целевую активность путем прямого связывания с мишенью, обуславливая (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение другим фактором целевой активности или (прямо или косвенно) увеличение или уменьшение количества мишени, присутствующей в клетке или организме.

**[64]** Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к тому количеству соединения, которое раскрыто и/или описано в настоящем документе, которое является достаточным для воздействия на лечение, как определено в данном документе, при введении пациенту, нуждающемуся в таком лечении. Терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, достаточное для лечения заболевания, чувствительного к модуляции саркомера сердца. Терапевтически эффективное количество будет варьироваться в зависимости, например, от субъекта и заболевания, подвергаемого лечению, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, конкретного соединения, режима дозирования, которому необходимо следовать, времени введения, способа введения, который может быть легко определен специалистом в данной области. Терапевтически эффективное количество может быть установлено экспериментально, например, путем анализа концентрации химического вещества в крови, или теоретически, путем расчета биодоступности.

**[65]** «Лечение» (и родственные термины, такие как «лечить», «вылеченный», «лечащий») включает в себя одно или более из: ингибирование заболевания или расстройства; замедление или остановку развития клинических симптомов заболевания или расстройства; и/или облегчение заболевания или расстройства (т. е. облегчение или регресс клинических симптомов). Термин охватывает как полное, так и частичное уменьшение патологического состояния или расстройства, а также полное или частичное уменьшение клинических симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, соединения, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут предотвращать ухудшение существующего заболевания или расстройства, способствовать лечению заболевания или расстройства или уменьшать или устранять заболевание или расстройство.

**[66]** «АТФаза» относится к ферменту, который гидролизует АТФ. АТФазы включают белки, содержащие молекулярные моторы, такие как миозины.

**[67]** В контексте данного документа термин «селективное связывание» или «селективно связывающийся» относится к предпочтительному связыванию с

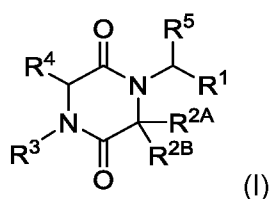
белком-мишенью в мышцах одного типа или мышечного волокна, в отличие от других типов. Например, соединение селективно связывается с быстрым скелетным тропонином С, если соединение предпочтительно связывает тропонин С в комплексе тропонинов из быстрых скелетных мышечных волокон или саркомера по сравнению с тропонином С в комплексе тропонинов из медленных мышечных волокон или саркомера или с тропонином С в комплексе тропонинов саркомера сердца.

**[68]** Понятно, что варианты осуществления, описанные в данном документе как «содержащие», включают «состоящие из» и «состоящие по существу из» варианты осуществления.

### Соединения

**[69]** Соединения и их соли (такие как фармацевтически приемлемые соли) подробно описаны в данном документе, в том числе в кратком изложении и в прилагаемой формуле изобретения. Также предложено применение всех описанных в данном документе соединений, включая любые и все стереоизомеры, включая геометрические изомеры (цис/транс), E/Z-изомеры, энантиомеры, диастереомеры и их смеси в любом соотношении, включая рацемические смеси, соли и сольваты, описанных в данном документе соединений, а также способы получения таких соединений. Любое соединение, описанное в данном документе, может также упоминаться как лекарственное средство.

**[70]** В одном аспекте предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



где:

R<sup>1</sup> выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

R<sup>2A</sup>, R<sup>2B</sup> и R<sup>3</sup> определены по любому из (i) – (iii):

(i) R<sup>2A</sup> представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

R<sup>2B</sup> выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного

циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

или

(ii)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

или

(iii)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклильное кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

при этом, когда применяют одно или более положений (a) – (c), то  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (i), и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b)  $R^{2A}$  и  $R^3$  являются такими, как определено по (ii), и  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил;

(c)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (iii), и  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил.

[71] В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^5$  отличается от H. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^4$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^4$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^4$  представляет собой алкил, замещенный алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^4$  представляет собой метоксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^5$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^5$  представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^5$  представляет собой гидроксиметил.

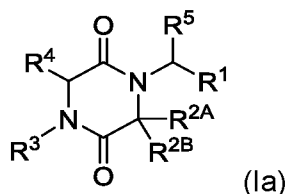
[72] В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой незамещенный пиридил или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой пиридил, замещенный с одним или двумя галогенами, выбранными из группы, состоящей из F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой пиридил, замещенный  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами, выбранными из группы, состоящей из F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) метилами. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним галогеном и одним циано. В некоторых вариантах осуществления формулы

(I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним Cl и одним F. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним галогеном и одним  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный диазирином. В некоторых вариантах осуществления формулы (I),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный диазирином, замещенный трифторметилом.

**[73]** В некоторых вариантах осуществления формулы (I), углерод, несущий фрагменты  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$ , находится в «S» стереохимической конфигурации. В некоторых вариантах осуществления формулы (I), углерод, несущий фрагменты  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$ , находится в «R» стереохимической конфигурации. Понятно, что для любого из вариантов осуществления формулы (I) и ее подформул, предложенных в данном документе, описание включает варианты осуществления, в которых углерод, несущий фрагменты  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  находится в стереохимической «S» конфигурации и варианты осуществления, в которых углерод, несущий фрагменты  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  находится в стереохимической «R» конфигурации.

**[74]** Понятно, что каждая из описанных в данном документе переменных может быть объединена с другими переменными так же, как если бы каждая комбинация была конкретно и индивидуально указана. Например, каждый  $R^1$  формулы (I) можно комбинировать с каждым из  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  как индивидуально, так и коллективно. Также понятно, что это относится к формуле (I) и каждой из подгрупп: Формула (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2), описанная в данном документе.

**[75]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;  $R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или

незамещенного гетероарила;  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;  $R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и  $R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; причем, когда  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил,  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

[76] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia), по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^5$  отличается от H.

[77] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогеновыми заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен двумя галогеновыми заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен двумя F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен двумя Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним F и одним Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен двумя заместителями CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен заместителями одного галогена и одного CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним Cl и одним CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним F и одним CN.



**[78]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2A}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2A}$  представляет собой метил.

**[79]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из метила, изопропила и пропила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой алкил, замещенный гидроксилом, или замещенный или незамещенный алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой гидроксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный алкоксиалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой трифторметоксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_3$ - $C_7$  гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_3$ - $C_7$  гетероцикл, который содержит один или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) кольцевых атомов N или O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил.

**[80]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^1$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^1$  представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним или более (*например*,

1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, алкокси,  $-\text{CF}_3$ , алкила и диазирина. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил или пиридил каждый из которых замещен замещенным алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен  $-\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный 4- $\text{CF}_3$ .

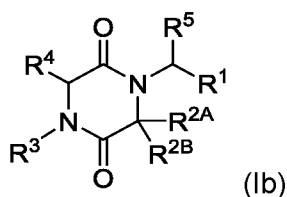
**[81]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-\text{CF}_3$ , и  $\text{R}^3$  представляет собой фенил, замещенный двумя галогеновыми заместителями. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-\text{CF}_3$ , и  $\text{R}^3$  представляет собой фенил, замещенный одним галогеном и одним CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил, и  $\text{R}^3$  представляет собой фенил, замещенный двумя галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил, и  $\text{R}^3$  представляет собой фенил, замещенный одним галогеном и одним CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой 2-пиридил, и  $\text{R}^3$  представляет собой фенил, замещенный двумя галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой 2-пиридил, и  $\text{R}^3$  представляет собой фенил, замещенный одним галогеном и одним CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-\text{CF}_3$ , и  $\text{R}^3$  представляет собой фенил.

**[82]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{R}^{2A}$  представляет собой H,  $\text{R}^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил,  $\text{R}^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,  $\text{R}^4$  представляет собой H и  $\text{R}^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{R}^{2A}$  представляет собой H,  $\text{R}^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил,  $\text{R}^3$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,  $\text{R}^4$  представляет собой H, и  $\text{R}^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{R}^{2A}$  представляет собой H,  $\text{R}^{2B}$  представляет собой изопропил,  $\text{R}^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,  $\text{R}^4$  представляет собой H, и  $\text{R}^5$  представляет собой H. В

некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-CF_3$ ,  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой изопропил,  $R^3$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,  $R^4$  представляет собой H и  $R^5$  представляет собой H.

**[83]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia):  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, представляют собой H;  $R^3$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен двумя галогеновыми заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl;  $R^{2A}$  представляет собой H или метил;  $R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из метила, изопропила, пропила, гидроксиметила, трифторметоксиметила, циклобутанила и 3-оксетанила; и  $R^1$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен  $-CF_3$ .

**[84]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил;  $R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и  $R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; причем, когда  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил,  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

**[85]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib), по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^5$  отличается от H.

**[86]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2A}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или

незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ia),  $R^{2A}$  представляет собой метил.

**[87]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного алкокси и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4), выбранными из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) метокси.

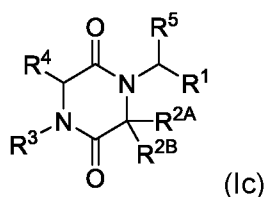
**[88]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_{10}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^3$  представляет собой незамещенный  $C_1$ - $C_{10}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^3$  представляет собой незамещенный  $C_2$ - $C_6$  алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^3$  представляет собой незамещенный  $C_3$ - $C_5$  алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^3$  представляет собой незамещенный  $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^3$  представляет собой незамещенный изопропил.

**[89]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним или более заместителями (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4), независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) -CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) -CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) -CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) метилами.

**[90]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил, и  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил, и  $R^1$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил, и  $R^1$  представляет собой 2-пиридил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил, и  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил, и  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный 4-Cl.

[91] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и  $-CF_3$ ,  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,  $R^3$  представляет собой изопропил,  $R^4$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CF_3$ ,  $-CN$  и метила,  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,  $R^3$  представляет собой изопропил,  $R^4$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и  $-CF_3$ ,  $R^{2A}$  представляет собой метил,  $R^{2B}$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,  $R^3$  представляет собой изопропил,  $R^4$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ib),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CF_3$ ,  $-CN$  и метила,  $R^{2A}$  представляет собой метил,  $R^{2B}$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl,  $R^3$  представляет собой изопропил,  $R^4$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой H.

[92] В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ic) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного пиридила и замещенного или незамещенного фенила;  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклическое кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом;  $R^3$

выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;  $R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и  $R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; причем, когда  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил,  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

**[93]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^4$  и  $R^5$ , каждый независимо, представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), по меньшей мере один из  $R^4$  и  $R^5$  отличается от H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^4$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^4$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^4$  представляет собой алкил, замещенный алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^4$  представляет собой метоксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^5$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^5$  представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^5$  представляет собой гидроксиметил.

**[94]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного 2,3-дигидро-1H-индена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_3$ - $C_6$  гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный азетидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),

$G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пирролидин-2-он-ил.

**[95]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил или циклоалкил, каждый из которых замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминотионила, замещенного или незамещенного аминоксикарбониламино и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный фенилом, который замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный пиридилом, который замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, CN, гидроксила, алкоксикарбонила, метоксикарбонила, алкокси, карбоксила, циклоалкила, галогена и аминоксила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный пиримидилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный пирозолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный пирозолил, который замещен алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным тиазолилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный тиазолилом, который замещен аминоксисилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным алкоксикарбонилем. В



некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный метоксикарбонилем. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным аминоксидом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный метилоаминоксидом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  гетероциклил замещен аминоксидом, который замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из арила, циклоалкила, пиридила, пиразолила и алкоксиалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным пиридин-он-илом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный пиридин-он-илом, который замещен алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным оксадиазолилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный оксадиазолилом, который замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила и фенила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным 9-членным бициклическим гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный –C(O)N. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным пиридазинилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный пиридазинилом, который замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, алкила и аминоксида. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным аминотионилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный аминотионилом, который замещен алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный замещенным или незамещенным оксидом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный оксидом, который замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)

заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила, алкила и гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный ацилом, который замещен морфолинилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный или незамещенный аминокарбониламино. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой гетероциклил, замещенный аминокарбониламино, который замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и гетероциклила.

[96] В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или незамещенным фенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или незамещенным тиазолилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный тиазолилом, который замещен алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или незамещенным оксазолилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный оксазолилом, который замещен алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или незамещенным аминокацилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный аминокацилом, который замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гетероциклила и циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или незамещенным оксадиазолилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный оксадиазолилом, который замещен одним или более заместителями (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4), выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или незамещенным ацилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный ацилом, который замещен гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или

незамещенным аминокарбониламино. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный аминокарбониламино, который замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или незамещенным алкоксикарбонилем. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный алкоксикарбонилем, который замещен алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный замещенным или незамещенным алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный алкилом, который замещен гидроксилем. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный гидроксилем.

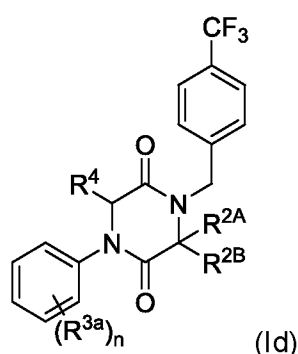
**[97]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^3$  представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^3$  представляет собой алкил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена.

**[98]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного

или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) метилами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) диазиринами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный трифторметилдиазирином.

**[99]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный Cl, и  $R^3$  замещен 4-метоксифенилметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный F, и  $R^3$  замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-CF_3$ , и  $R^3$  замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный трифторметилдиазирином, и  $R^3$  замещен 4-метоксифенилметилом.

**[100]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Id) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;  $R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного

арила и замещенного или незамещенного гетероарила;  $n$  равно 0, 1 или 2; каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и циано; и  $R^4$  представляет собой H.

**[101]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой метил.

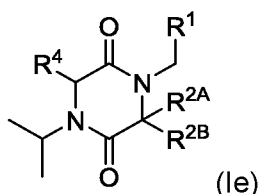
**[102]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из метила, изопропила и пропила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой алкил, замещенный гидроксилом, или замещенный или незамещенный алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой гидроксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный алкоксиалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой трифторметоксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_3$ - $C_7$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_3$ - $C_7$  гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_3$ - $C_7$  гетероциклил, который содержит один или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) атомов S, N или O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой оксетанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил.

**[103]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2. В некоторых вариантах

осуществления формулы (Id), каждый  $R^{3a}$  представляет собой галоген, такой как Cl или F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id), каждый  $R^{3a}$  представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, один  $R^{3a}$  представляет собой галоген, и один  $R^{3a}$  представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и оба  $R^{3a}$  представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и оба  $R^{3a}$  представляют собой циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 2-F и 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 2-Cl и 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 2-F и 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляет собой 2-F и 4-CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 2-Cl и 4-CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 2-CN и 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 2-CN и 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 2-CN и 4-CN.

**[104]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой трифторметоксиметил,  $n$  равно 1, и  $R^{3a}$  представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил,  $n$  равно 1, и  $R^{3a}$  представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой циклобутанил,  $n$  равно 1 и  $R^{3a}$  представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой трифторметоксиметил,  $n$  равно 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил,  $n$  равно 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой циано или галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Id),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой циклобутанил,  $n$  равно 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой циано или галоген.

**[105]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ie) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и  $R^4$  представляет собой H; причем, когда  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил,  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

**[106]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2A}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2A}$  представляет собой метил.

**[107]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного алкокси, и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более

(например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)  $-\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^{2\text{B}}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^{2\text{B}}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) метокси.

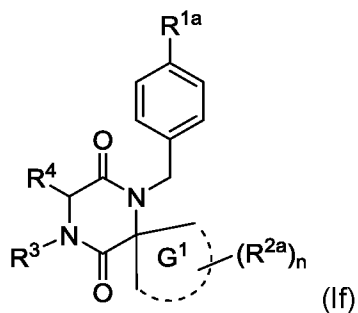
**[108]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)  $-\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)  $-\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) метилами.

**[109]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^{2\text{B}}$  представляет собой 4-метоксифенил и  $\text{R}^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^{2\text{B}}$  представляет собой 4-метоксифенил и  $\text{R}^1$  представляет собой 2-пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^{2\text{B}}$  представляет собой 4-метоксифенил, и  $\text{R}^1$  представляет собой 2-пиридил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $\text{R}^{2\text{B}}$  представляет собой 4-метоксифенил, и  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) метилами.



2–4) галогенами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ie),  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил, и  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный 4-Cl.

[110] В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $G^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкильного, замещенного или незамещенного циклоалкенильного, замещенного или незамещенного циклоалкинильного и замещенного или незамещенного гетероциклического кольца, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом;  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина; каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоконила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфониила, замещенного или незамещенного аминокониламино и замещенного или незамещенного алкила;  $n$  равно 0, 1, 2 или 3;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила; и  $R^4$  представляет собой H; причем, когда  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил,  $R^{1a}$  не представляет собой метил или метокси.

[111] Понятно, что группа  $G^1$  представляет собой кольцо, включающее атом углерода, которое оно разделяет с кольцом пиперазиндиона.

[112] В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $G^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного 2,3-дигидро-1H-индена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic),  $G^1$  представляет

собой замещенный или незамещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный азетидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный пирролидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ic), G<sup>1</sup> представляет собой замещенный или незамещенный пирролидин-2-он-ил.

**[113]** В некоторых вариантах осуществления формулы (If), G<sup>1</sup> представляет собой гетероцикл, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) R<sup>2a</sup>. Каждый R<sup>2a</sup> выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминотионила, замещенного или незамещенного аминоксикарбониламино и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R<sup>2a</sup> представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R<sup>2a</sup> представляет собой фенил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R<sup>2a</sup> представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R<sup>2a</sup> представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R<sup>2a</sup> представляет собой пиридил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, CN, гидроксика, алкоксикарбонила, метоксикарбонила, алкокси, карбоксила, циклоалкила, галогена и аминоксила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R<sup>2a</sup> представляет собой замещенный или незамещенный пиримидил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R<sup>2a</sup> представляет собой замещенный или незамещенный пирозолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If), R<sup>2a</sup> представляет собой пирозолил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах

осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой тиазолил, замещенный аминокцилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой метоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминокцил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой метиламинокцил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой аминокцил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из арила, циклоалкила, пиридила, пиразолила и алкоксиалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридин-он-ил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой пиридин-он-ил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой оксадиазолил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила и фенила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный 9-членный бициклический гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой  $-C(O)H$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой пиридазинил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, алкила и аминокцила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминотионил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой аминотионил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой ацил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила, алкила и гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления

формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой ацил, замещенный морфолинилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминокарбониламино. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой аминокарбониламино, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и гетероциклила.

**[114]** В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $G^1$  представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)  $R^{2a}$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой тиазолил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой оксазолил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминокил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой аминокил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гетероциклила и циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой оксадиазолил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой ацил, замещенный гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминокарбониламино. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой аминокарбониламино, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероциклила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкоксикарбонил. В

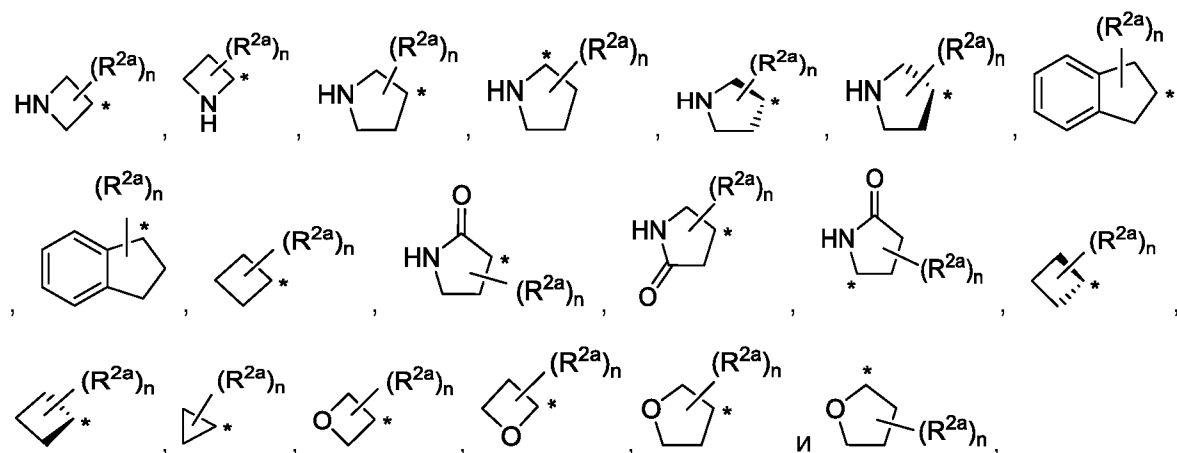
некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой алкоксикарбонил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой алкил, замещенный гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{2a}$  представляет собой гидроксил.

**[115]** В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^3$  представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^3$  представляет собой алкил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена.

**[116]** В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазиринила. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой диазиринил. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой трифторметилдиазиринил.

**[117]** В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой Cl, и  $R^3$  замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой F, и  $R^3$  замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой  $-CF_3$ , и  $R^3$  замещен 4-метоксифенилметилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (If),  $R^{1a}$  представляет собой трифторметилдиазиринил, и  $R^3$  замещен 4-метоксифенилметилом.

[118] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (Ic) и формулы (If),  $G^1$  выбран из группы, состоящей из:

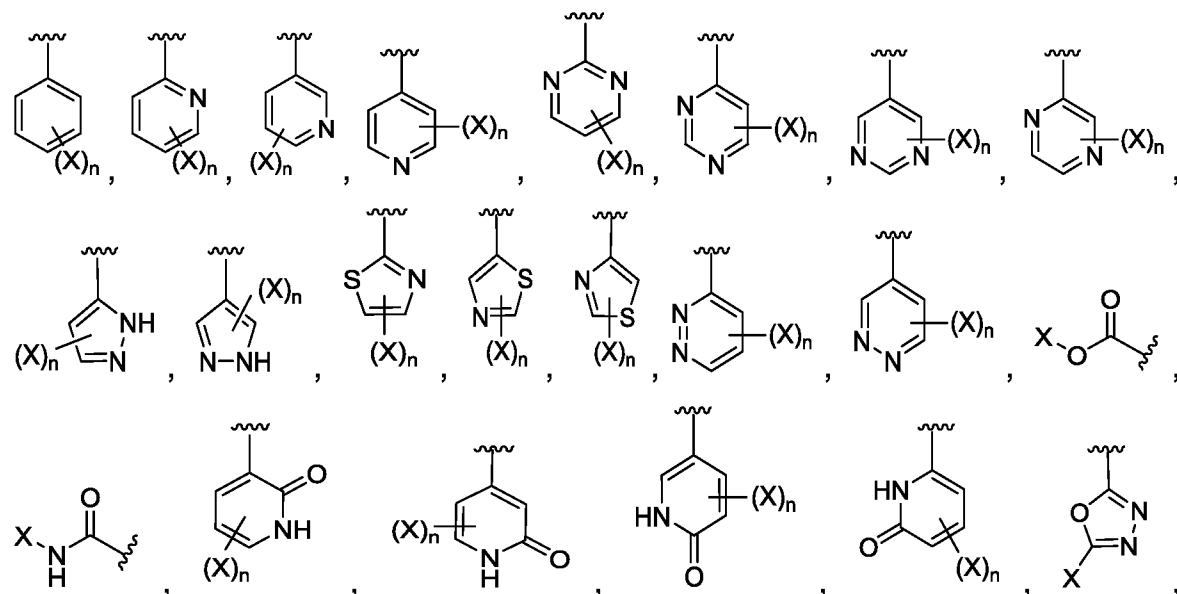


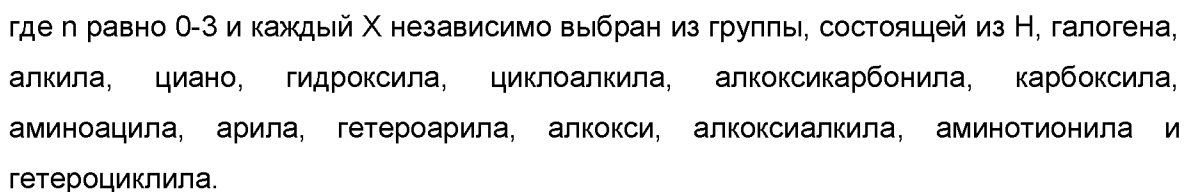
где \* указывает точку присоединения к исходной структуре.

$R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоацила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонилла, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила; и

$n$  равно 0, 1, 2 или 3.

[119] В некоторых вариантах осуществления формулы (I), формулы (Ic) и формулы (If),  $G^1$  замещен одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4)  $R^{2a}$  независимо выбранных из группы, состоящей из:





(Ig)

**[121]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig), R<sup>1a</sup> выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного



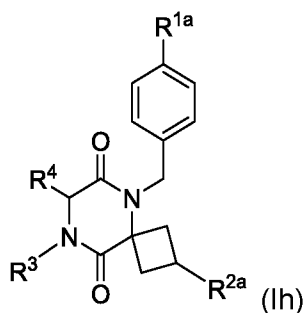


вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{3a}$  представляет собой диформетокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{3a}$  представляет собой пропенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{3a}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-метил и 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-метил и 4-CN. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $n$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 4- диформетокси.

**[123]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминоксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой аминоксил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гетероцикла и циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой оксадиазолил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный арил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный гетероциклом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный арилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиримидил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой пиримидил, замещенный CN или галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминокрбониламино. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой аминокрбониламино, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ig),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкоксикрбонил. В

некоторых вариантах осуществления формулы (lg),  $R^{2a}$  представляет собой алкоксикарбонил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (lg),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (lg),  $R^{2a}$  представляет собой алкил, замещенный гидроксиллом. В некоторых вариантах осуществления формулы (lg),  $R^{2a}$  представляет собой алкил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (lg),  $R^{2a}$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (lg),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминосульфони. В некоторых вариантах осуществления формулы (lg),  $R^{2a}$  представляет собой аминосульфони, замещенный алкилом.

**[124]** В другом аспекте предложено соединение формулы (lh) или его фармацевтически приемлемая соль:



где  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина;  $R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминацила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфона, замещенного или незамещенного аминокрбониламино и замещенного или незамещенного алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила; и  $R^4$  представляет собой H; причем, когда  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил,  $R^{1a}$  не представляет собой метил или метокси.

**[125]** В некоторых вариантах осуществления формулы (lh),  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина. В некоторых вариантах осуществления формулы (lh),  $R^{1a}$

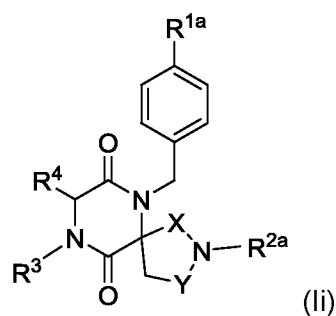
представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{1a}$  представляет собой  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{1a}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{1a}$  представляет собой диазиририл. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{1a}$  представляет собой трифторметилдиазиририл.

**[126]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминоксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой аминоксил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гетероцикла и циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой оксадиазолил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный арил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный гетероциклом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный арилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой пиридил, замещенный CN или галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминокрбониламино. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой аминокрбониламино, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкоксикрбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой алкоксикрбонил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В

некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой алкил, замещенный гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой алкил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминосульфони́л. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой аминосульфони́л, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой тиазолил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{2a}$  представляет собой оксазолил, замещенный алкилом.

**[127]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный CN и F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^3$  представляет собой алкил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой изопропил.

**[128]** В другом аспекте предложено соединение формулы (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль:



где  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина;  $R^{2a}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонила, замещенного или незамещенного аминоксикарбонила и замещенного или незамещенного алкила;  $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероцикла и замещенного или незамещенного арила;  $R^4$  представляет собой H;  $R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и X и Y независимо представляют собой  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ ; причем, когда  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил,  $R^{1a}$  не представляет собой метил или метокси.

**[129]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{1a}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{1a}$  представляет собой  $-CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{1a}$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{1a}$  представляет собой Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ih),  $R^{1a}$  представляет собой трифторметилдиазинил.

**[130]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой пиридил, замещенный алкилом, CN или галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиримидил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридазинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой пиридазинил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, алкила и аминоксила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или

незамещенный аминоксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой аминоксил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, гетероцикла, арила, гетероарила и циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пирозол. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой пирозол, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксадиазол. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой оксадиазол, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из циклоалкила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный арил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный гетероциклом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный арилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный фенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой арил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой аминоксикарбонил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циклоалкила и гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой алкоксикарбонил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой алкил, замещенный гидроксильной группой. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой алкил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой гидроксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминсульфонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой аминсульфонил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или

незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой тиазолил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^{2a}$  представляет собой оксазолил, замещенный алкилом.

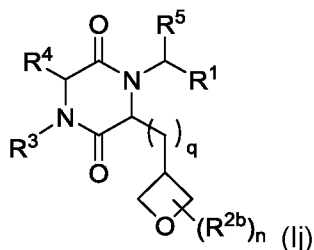
**[131]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный CN и F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный CN или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой циклопропил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой алкил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой изопропил, метил или этил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^3$  представляет собой фуранил.

**[132]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^5$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^5$  представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^5$  представляет собой гидроксиметил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii),  $R^5$  представляет собой H.

**[133]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), X и Y независимо представляют собой  $-CH_2-$  или  $-C(O)-$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), оба X и Y представляют собой  $-CH_2-$ . В некоторых вариантах

осуществления формулы (Ii), X представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , и Y представляет собой  $-\text{C}(\text{O})-$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ii), Y представляет собой  $-\text{CH}_2-$ , и X представляет собой  $-\text{C}(\text{O})-$ .

**[134]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ij) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $\text{R}^1$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил; каждый  $\text{R}^{2b}$  независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил;  $\text{R}^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;  $\text{R}^4$  представляет собой H;  $\text{R}^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; n равно 0, 1 или 2; и q равно 0 или 1; причем, когда  $\text{R}^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил, затем  $\text{R}^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси.

**[135]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного алкила и алкила, замещенного одним или более галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный F или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный незамещенным алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный метилом или этилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный алкил, замещенный одной или более галогеновыми группами. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный  $-\text{CHF}_2$  или  $-\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил, замещенный 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $\text{R}^1$  представляет собой фенил,



замещенный 4-CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя или более группами, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, метила и -CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя группами F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный F и метилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный F и -CF<sub>3</sub>.

**[136]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), n равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), n равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), n равно 1, и R<sup>2b</sup> представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), n равно 1, и R<sup>2b</sup> представляет собой незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), n равно 1, и R<sup>2b</sup> представляет собой метил.

**[137]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный двумя или более группами, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, Br и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный F и Br. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой фенил, замещенный F и циано.

**[138]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), R<sup>3</sup> представляет собой пиридинил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила и замещенного или

незамещенного алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный F или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный незамещенным алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный незамещенным алкенилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный алкокси, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный метокси или  $-\text{OCHF}_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный двумя или более группами, выбранными из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила и замещенного или незамещенного алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный F и Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный Cl и метилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный F и метокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный F и  $-\text{OCHF}_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный F и  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридин-2-ил.

**[139]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^5$  представляет собой метил.

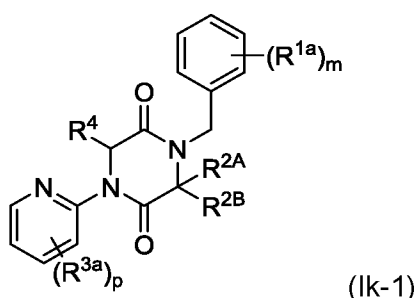
**[140]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), q равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij), q равно 1.

**[141]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij),  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, метила,  $-\text{CHF}_2$  и  $-\text{CF}_3$ , n равно 0,  $R^3$  представляет собой пиридинил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, метила,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , метокси и  $-\text{OCHF}_2$ ,  $R^5$  представляет собой H,



**[142]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ij):  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из F, Cl, метила, этила,  $-\text{CHF}_2$  или  $-\text{CF}_3$ ;  $n$  равно 0 или  $n$  равно 1, и  $R^{2b}$  представляет собой метил;  $R^3$  представляет собой пиридирил, замещенный двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, метила,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , метокси и  $-\text{OCHF}_2$ ;  $R^5$  представляет собой H; и  $q$  равно 0 или 1.

**[143]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ik-1) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;  $R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного гетероциклила;  $m$  равно 0, 1 или 2;  $p$  равно 0, 1 или 2; каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила; каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила и замещенного или незамещенного алкокси; и  $R^4$  представляет собой H.

**[144]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил.

**[145]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой изопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой алкил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CHF}_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой алкил, замещенный  $-\text{OH}$ . В некоторых вариантах

осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой алкил, замещенный гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой  $\text{C}_1\text{-C}_2$  алкил, замещенный гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой метил, замещенный оксетанилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой метил, замещенный азетидинилом.

**[146]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $\text{C}_3\text{-C}_5$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой незамещенный циклобутил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой циклобутил, замещенный гидроксилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой циклобутил, замещенный метокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой полициклический циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный бицикло[1.1.1]пентанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой бицикло[1.1.1]пентанил, замещенный группой, выбранной из группы, состоящей из гидрокси, алкоксикарбонила, карбамоила и гидроксиметила.

**[147]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный от 4-членным до 7-членным гетероциклилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный от 4-членным до 7-членным гетероциклилом, который содержит один или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) атомов N, O или S. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой

замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом азота. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный азетидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой 3-азетидинил, замещенный аминоксидом или оксидом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксетанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой незамещенный 3-оксетанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил, замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидро-2H-пиранил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой незамещенный тетрагидро-2H-пиранил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный 4-6-членный гетероцикл, содержащий один атом S. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный 4-тетрагидро-2H-тиопиранил.

**[148]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1), оба  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  представляют собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил, и  $R^{2B}$  представляет собой замещенный метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил, и  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{OH}$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил, и  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил, и  $R^{2B}$  представляет собой  $-\text{CHF}_2$ .

**[149]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1), каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  находится в 4-м положении фенильного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$

представляет собой 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой замещенный или незамещенный  $C_1$ - $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-этил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4- $CHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4- $CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 2, и две группы  $R^{1a}$  находятся в 3-м и 4-м положениях фенильного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 2, и  $R^{1a}$  представляют собой 3-F и 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 2, и  $R^{1a}$  представляют собой 3-F и 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 2, и  $R^{1a}$  представляют собой 3-F и 4-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 2, и  $R^{1a}$  представляют собой 3-F и 4- $CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 2, и  $R^{1a}$  представляют собой 3-Cl и 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $m$  равно 2, и  $R^{1a}$  представляют собой 3-метил и 4-F.

**[150]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, замещенного или незамещенного  $C_1$ - $C_3$  алкила, замещенного или незамещенного  $C_2$ - $C_3$  алкенила и замещенного или незамещенного  $C_1$ - $C_3$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой F, Cl, Br, циано, метил,  $-CH=CH_2$ ,  $-OCH_3$  или  $-OCHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и по меньшей мере один  $R^{3a}$  представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и по меньшей мере один  $R^{3a}$  представляет собой 3-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  представляет собой 2, и один  $R^{3a}$  представляет собой 3-F и один  $R^{3a}$  находится в 5-м положении пиридинового фрагмента и выбран из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного  $C_1$ - $C_3$  алкила, незамещенного  $C_2$ - $C_3$  алкенила и замещенного или незамещенного  $C_1$ - $C_3$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-Br. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и

$R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-этил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-метокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-OCH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-OCHF<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-метил и 5-Cl.

**[151]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой изопропил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и -CF<sub>3</sub>,  $p$  равно 1, и  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и -CF<sub>3</sub>,  $p$  равно 1, и  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил,  $R^{2B}$  представляет собой метил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и -CF<sub>3</sub>,  $p$  равно 1, и  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано.

**[152]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой изопропил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и -CF<sub>3</sub>,  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и -CF<sub>3</sub>,  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил,  $R^{2B}$  представляет собой метил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и -CF<sub>3</sub>,  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано.

**[153]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой изопропил,  $m$  равно 2, каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и -CF<sub>3</sub>,  $p$  равно 1, и  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил,  $m$  равно 2, каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и -CF<sub>3</sub>,  $p$  равно 1, и  $R^{3a}$  выбран

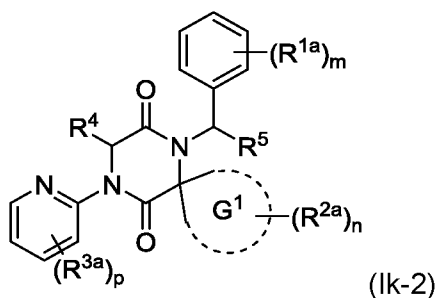


из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил,  $R^{2B}$  представляет собой метил,  $m$  равно 2, каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $p$  равно 1, и  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано.

**[154]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой изопропил,  $m$  равно 2, каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой H,  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил,  $m$  равно 2, каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $R^{2A}$  представляет собой метил,  $R^{2B}$  представляет собой метил,  $m$  равно 2, каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано.

**[155]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1):  $R^{2A}$  представляет собой H или метил;  $R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из изопропила,  $-CHF_2$ ,  $-CH(OH)CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2SCH_3$ ,  $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ ,  $-CH_2N(H)C(O)CH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ , метила, замещенного оксетанилом или азетидинилом, циклопропила, циклобутила, 3-азетидинила, замещенного аминоксидом или ацилом, 3-оксетанила, 3-оксетанила, замещенного метилом, тетрагидро-2H-пиридила и 4-тетрагидро-2H-тиопиридила;  $m$  равно 1;  $R^{1a}$  представляет собой 4-F, 4-Cl, 4-метил, 4- $CHF_2$  и 4- $CF_3$ ;  $p$  равно 2; и две группы  $R^{3a}$  выбраны из группы, состоящей из 3-F и 5-Cl, 3-F и 5-Br, 3-F и 5-циано, 3-F и 5-метила, 3-F и 5-этидила, 3-F и 5-метокси, 3-F и 5- $OCH_3$ , 3-F и 5- $OCHF_2$ , и 3-метила и 5-Cl.

**[156]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ik-2) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $G^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкила и замещенного или незамещенного гетероцикла; каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или

незамещенного алкила; каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминотионила, замещенного или незамещенного аминоксикарбониламино и замещенного или незамещенного алкила; каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано и замещенного или незамещенного алкила;  $R^4$  представляет собой H;  $R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;  $m$  равно 0, 1 или 2;  $n$  равно 0, 1 или 2; и  $p$  равно 0, 1 или 2.

**[157]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный циклопропил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный циклобутанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный от 4-членный до 6-членный гетероциклил, который содержит один или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) атомов N или O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный от 4-членный до 6-членный гетероциклил, который содержит один атом N. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный азетидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный от 4-членным до 6-членным гетероциклилом, который содержит один атом O. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный оксетанил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный тетрагидрофуранил.

**[158]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  находится в 4-м положении фенильного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-F. В некоторых вариантах

осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4- $CHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4- $CF_3$ .

**[159]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $n$  равно 2.

**[160]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2), каждый  $R^{2a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксикарида, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного алкила, и гидроксидов. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой галоген, такой как фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный арил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена, алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксикарида и замещенного или незамещенного аминоксикарида. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный алкоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный метоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный замещенным или незамещенным аминоксикаридом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный метиламином. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный замещенным или незамещенным аминоксикаридом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный метиламиноксикаридом. В некоторых вариантах осуществления формулы

(Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой фенил, замещенный двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из метоксикарбонила, метиламино и метиламиноацила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой незамещенный оксадиазолил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой оксадиазолил, замещенный циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой оксадиазолил, замещенный циклопропилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой незамещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой пиридинил, замещенный галогеном, такой как F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой пиридинил, замещенный циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридин-2-ил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой метоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой этоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный аминоксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой незамещенный аминоксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой аминоксил, замещенный одним или более (*например*, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_3$  алкила,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкила и от 4-членного до 7-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой аминоксил, замещенный  $C_1$ - $C_3$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой метиламиноацил, этиламиноацил или изопропиламиноацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой диметиламиноацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой циклопропиламиноацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой тетрагидропираниламиноацил. В некоторых вариантах

осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой ацил, замещенный одним или более (например, 1 или 2 или 3 или 1–4 или 1–3 или 2–4) заместителями, выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного арила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой ацил, замещенный метилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой ацил, замещенный фенилом, причем фенил необязательно замещен амино. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой  $C_1$ – $C_3$  алкил, замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой этил, замещенный двумя группами фтора, такой как  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^{2a}$  представляет собой гидроксигруппу.

**[161]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  равно 1, и  $R^{3a}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  равно 1, и  $R^{3a}$  представляет собой 5-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой галоген, циано, или замещенный или незамещенный  $C_1$ – $C_3$  алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой F, Cl, Br, циано или метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  представляет собой 2, и по меньшей мере один  $R^{3a}$  представляет собой F или метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  представляет собой 2, и по меньшей мере один  $R^{3a}$  представляет собой 3-F или 3-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  представляет собой 2, и один  $R^{3a}$  находится в 3-положении пиридиныльного фрагмента и выбран из группы, состоящей из F и метила, и один  $R^{3a}$  находится в 5-положении пиридиныльного фрагмента и выбран из группы, состоящей из галогена, циано и незамещенного  $C_1$ – $C_3$  алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $r$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F

и 5-Br. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-1),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-циано. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-метил и 5-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-метил и 5-циано.

**[162]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^5$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $R^5$  представляет собой метил.

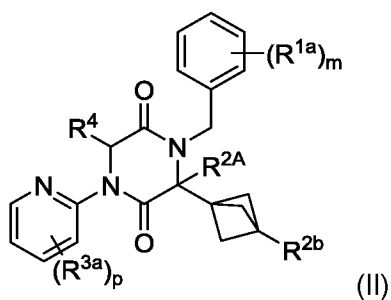
**[163]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой циклобутанил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 1,  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано, и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой азетидинил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 1,  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано, и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой оксетанил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 1,  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано, и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой циклобутанил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 1,  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано, и  $R^5$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой азетидинил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 1,  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано, и  $R^5$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой оксетанил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 1,  $R^{3a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано, и  $R^5$  представляет собой метил.

**[164]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой циклобутанил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 2, каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой азетидинил,  $m$  равно 1,  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-CF_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 2, каждый  $R^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $G^1$  представляет собой оксетанил,  $m$



состоящей из F, Cl и  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 2, каждый  $\text{R}^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и  $\text{R}^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $\text{G}^1$  представляет собой азетидинил,  $m$  равно 2, каждый  $\text{R}^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 2, каждый  $\text{R}^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и  $\text{R}^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $\text{G}^1$  представляет собой оксетанил,  $m$  равно 2, каждый  $\text{R}^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 2, каждый  $\text{R}^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и  $\text{R}^5$  представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $\text{G}^1$  представляет собой циклобутанил,  $m$  равно 2, каждый  $\text{R}^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 2, каждый  $\text{R}^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и  $\text{R}^5$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $\text{G}^1$  представляет собой азетидинил,  $m$  равно 2, каждый  $\text{R}^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 2, каждый  $\text{R}^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и  $\text{R}^5$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Ik-2),  $\text{G}^1$  представляет собой оксетанил,  $m$  равно 2, каждый  $\text{R}^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и  $-\text{CF}_3$ ,  $n$  равно 0,  $p$  равно 2, каждый  $\text{R}^{3a}$  независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl и циано и  $\text{R}^5$  представляет собой метил.

**[167]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:



где  $\text{R}^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;  $\text{R}^{2b}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксидила и гидрокси;  $m$  равно 0, 1 или 2;  $p$  равно 0, 1 или 2; каждый  $\text{R}^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила; каждый  $\text{R}^{3a}$  независимо представляет собой галоген; и  $\text{R}^4$  представляет собой H.



**[168]** В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2A}$  представляет собой H.

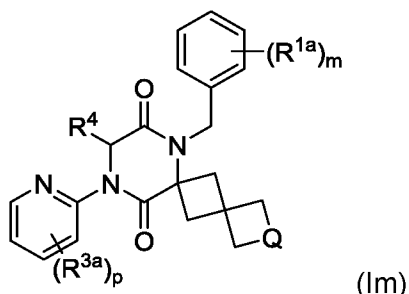
**[169]** В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила и гидрокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила и гидрокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из замещенного  $C_1$ - $C_3$  алкила, незамещенного  $C_1$ - $C_3$  алкоксикарбонила, незамещенного аминоксила и гидрокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил, замещенный гидрокси. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  представляет собой  $-CH_2OH$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  представляет собой метоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  представляет собой этоксикарбонил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  представляет собой незамещенный аминоксил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $R^{2b}$  представляет собой гидрокси.

**[170]** В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  находится в 4-м положении фенильного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4- $CHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4- $CF_3$ .

**[171]** В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $p$  представляет собой 2, и один  $R^{3a}$  представляет собой 3-галоген, и

один  $R^{3a}$  представляет собой 5-галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (II),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-Cl.

**[172]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Im) или его фармацевтически приемлемую соль:



где Q представляет собой -O- или -N( $R^{2b}$ )-;  $R^{2b}$  выбран из группы, состоящей из H и замещенного или незамещенного ацила;  $m$  равно 0, 1 или 2;  $p$  равно 0, 1 или 2; каждый  $R^{1a}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила; каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой галоген; и  $R^4$  представляет собой H.

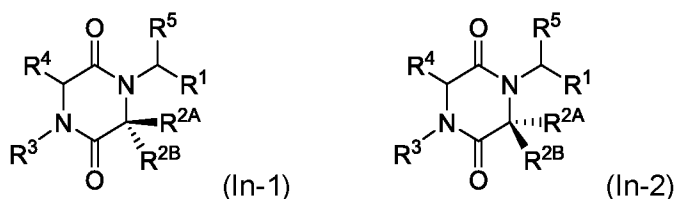
**[173]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), Q представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im), Q представляет собой -N( $R^{2b}$ )-.

**[174]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $R^{2b}$  представляет собой замещенный или незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $R^{2b}$  представляет собой незамещенный ацил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $R^{2b}$  представляет собой ацил, замещенный алкилом. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $R^{2b}$  представляет собой ацил, замещенный метилом.

**[175]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  находится в 4-м положении фенильного фрагмента. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-F. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$  алкил, необязательно замещенный галогеном. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-метил. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-CHF<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $m$  равно 1, и  $R^{1a}$  представляет собой 4-CF<sub>3</sub>.

**[176]** В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $p$  представляет собой 2, и каждый  $R^{3a}$  независимо представляет собой F или Cl. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $p$  представляет собой 2, и один  $R^{3a}$  представляет собой 3-галоген, и один  $R^{3a}$  представляет собой 5-галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы (Im),  $p$  равно 2, и  $R^{3a}$  представляют собой 3-F и 5-Cl.

**[177]** В другом аспекте соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (In-1) или формулы (In-2) или его фармацевтически приемлемую соль:



где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

$R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  и  $R^3$  определены по любому из (i) – (iii):

(i)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероцикла, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

или

(ii)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

или

(iii)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклильное кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

при этом, когда применяют одно или более положений (a) – (c), то  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

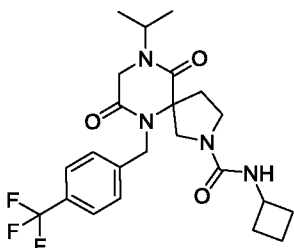
(a)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (i), и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

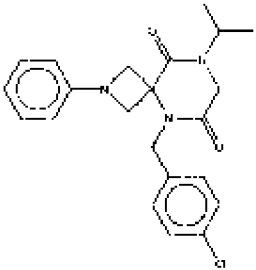
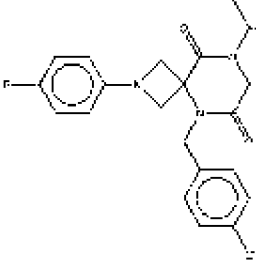
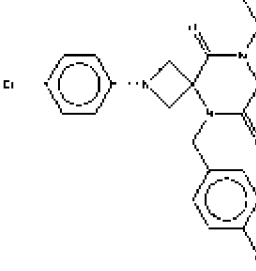
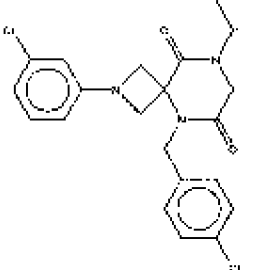
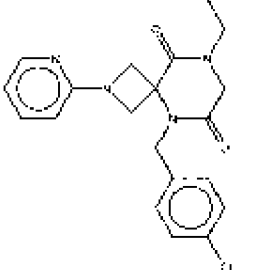
(b)  $R^{2A}$  и  $R^3$  являются такими, как определено по (ii), и  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил;

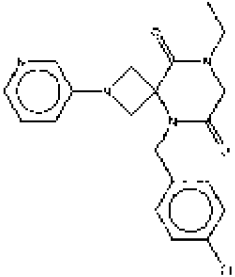
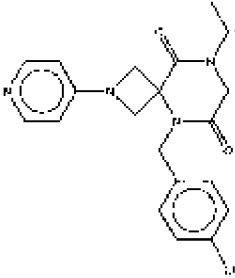
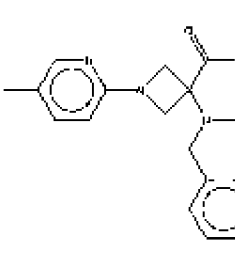
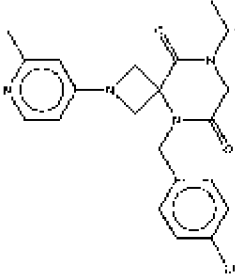
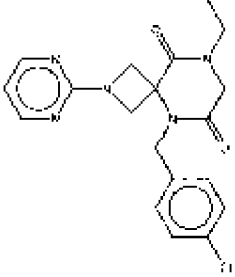
(c)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (iii), и  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил.

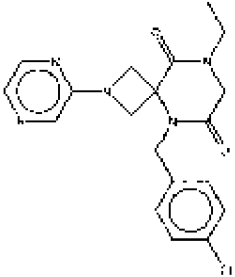
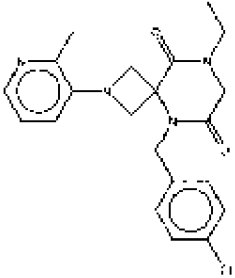
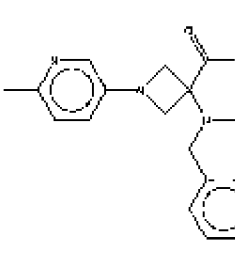
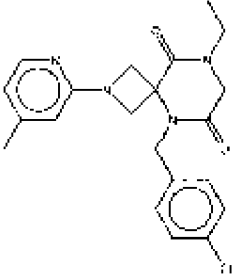
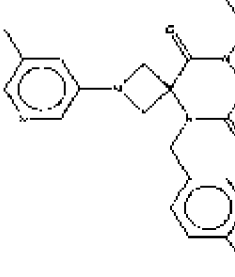
**[178]** В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения и их соли, описанные в Таблице 1.

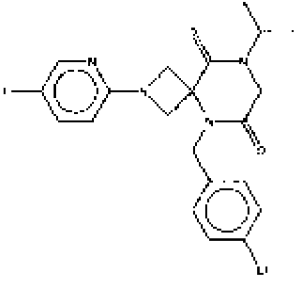
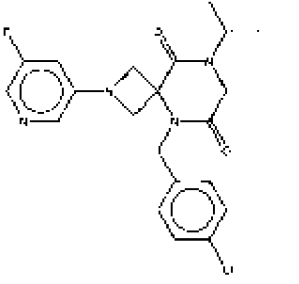
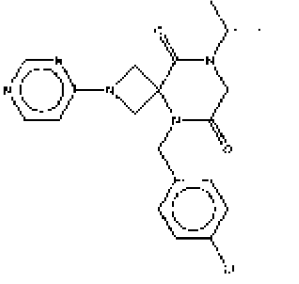
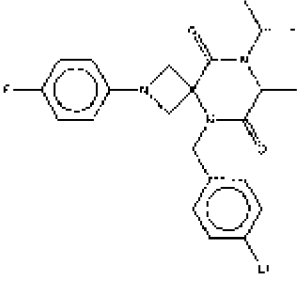
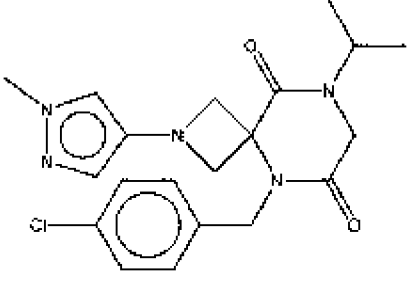
**Таблица 1.**

| № | Структура                                                                           | Наименование                                                                                              |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 |  | N-циклобутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид |

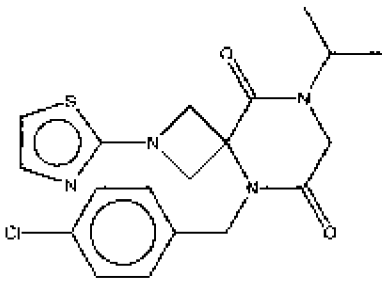
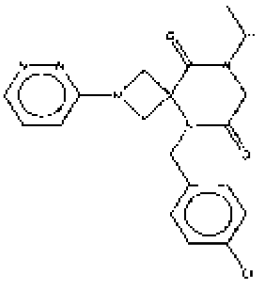
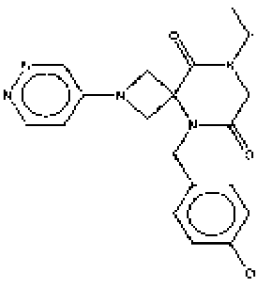
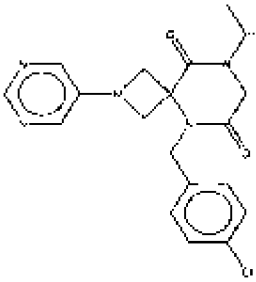
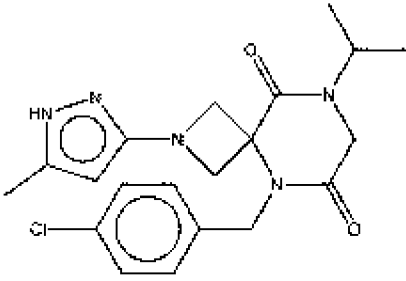
| № | Структура                                                                           | Наименование                                                                       |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-фенил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 3 |    | 5-(4-хлорбензил)-2-(4-фторфенил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион  |
| 4 |   | 5-(4-хлорбензил)-2-(4-хлорфенил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион  |
| 5 |  | 5-(4-хлорбензил)-2-(3-хлорфенил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион  |
| 6 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

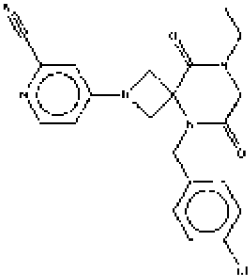
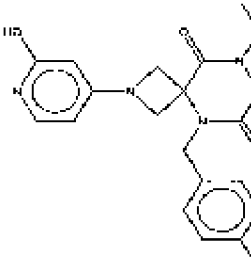
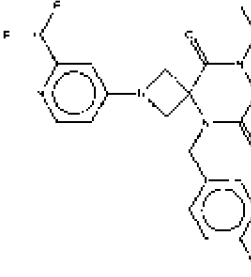
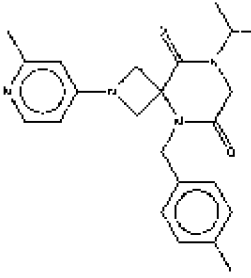
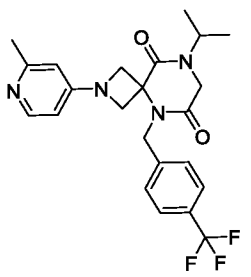
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7  |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион        |
| 8  |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион        |
| 9  |   | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 10 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 11 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиримидин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион      |

| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион        |
| 13 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(2-метилпиридин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 14 |   | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-метилпиридин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 15 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(4-метилпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 16 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метилпиридин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

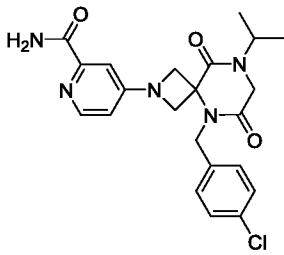
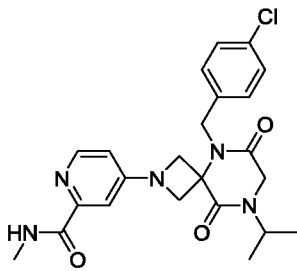
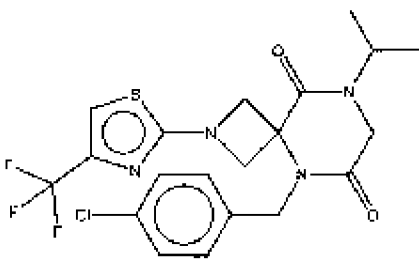
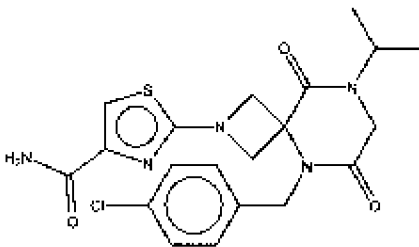
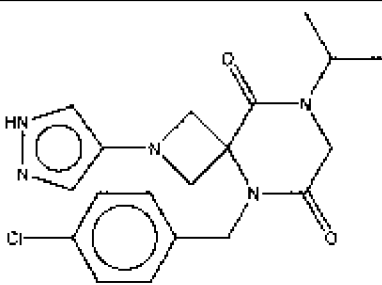
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |    | 5-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион      |
| 18 |    | 5-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-3-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион      |
| 19 |   | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 20 |  | 5-(4-хлорбензил)-2-(4-фторфенил)-8-изопропил-7-метил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион     |
| 21 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

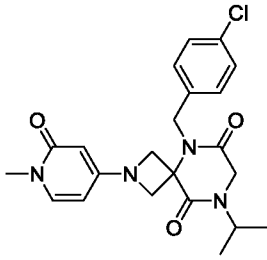
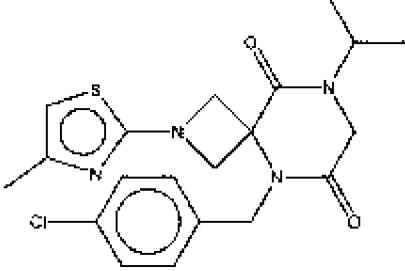
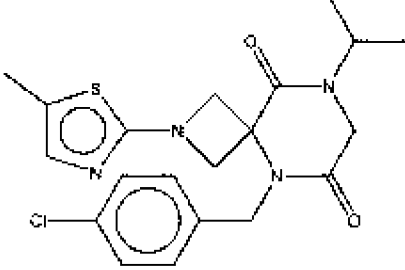
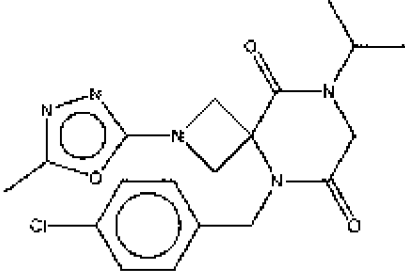
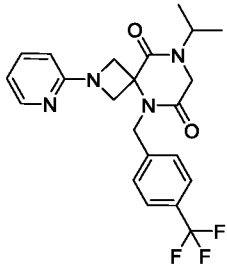


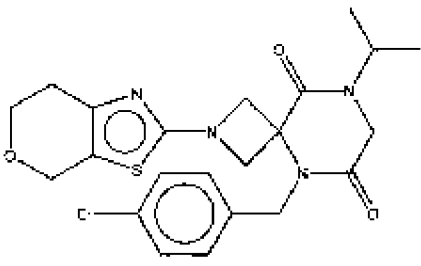
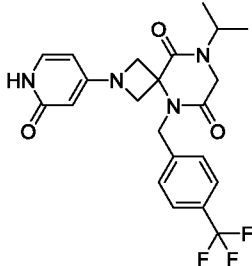
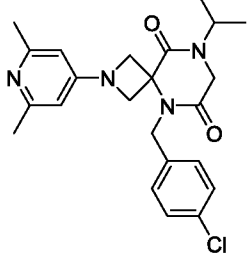
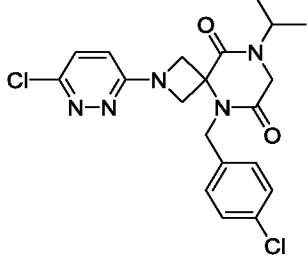
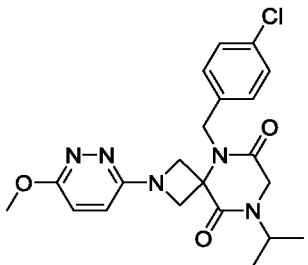
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(тиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион             |
| 23 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 24 |   | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиридазин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 25 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(пиримидин-5-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 26 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

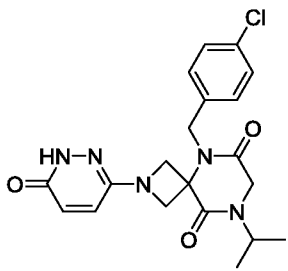
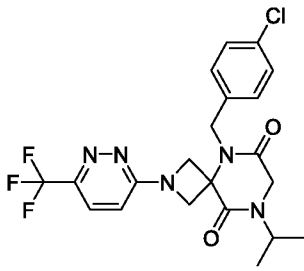
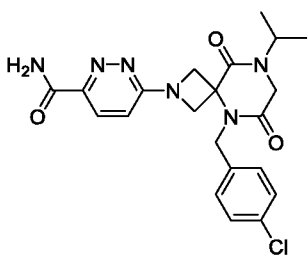
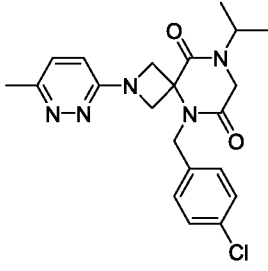
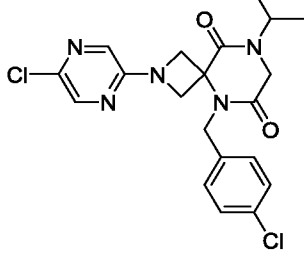
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27 |    | 4-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколинонитрил          |
| 28 |    | 5-(4-хлорбензил)-2-(2-гидроксипиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион        |
| 29 |   | 5-(4-хлорбензил)-2-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион   |
| 30 |  | 8-изопропил-5-(4-метилбензил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 31 |  | 8-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

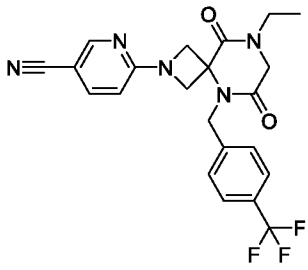
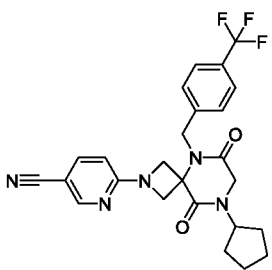
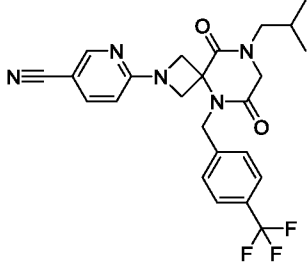
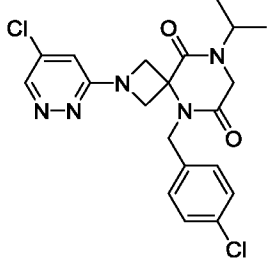
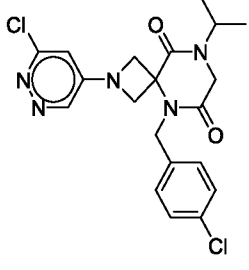
| №  | Структура | Наименование                                                                                    |
|----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 |           | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(тиазол-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион               |
| 33 |           | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(тиазол-5-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион               |
| 34 |           | 5-(4-хлорбензил)-2-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 35 |           | метил-4-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколинат     |
| 36 |           | 4-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколиновая кислота |

| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 |    | 4-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиколинамид           |
| 38 |    | 4-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилпиколинамид   |
| 39 |   | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 40 |  | 2-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)тиазол-4-карбоксамида |
| 41 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(1H-пиразол-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион             |

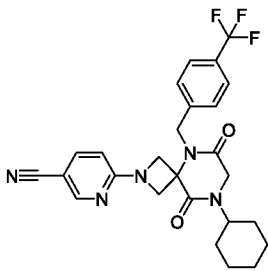
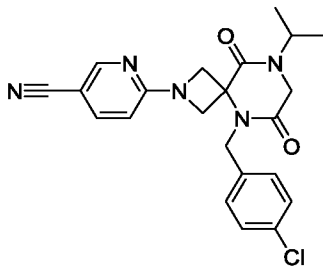
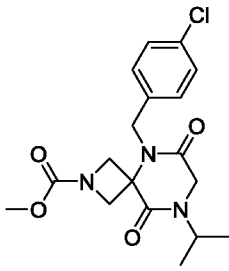
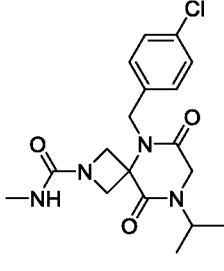
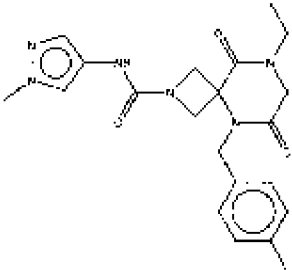
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 42 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 43 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(4-метилтиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                     |
| 44 |   | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метилтиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                     |
| 45 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 46 |  | 8-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                 |

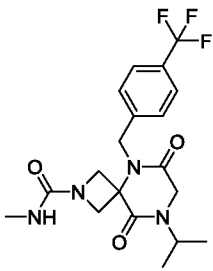
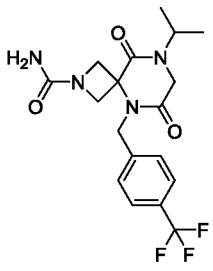
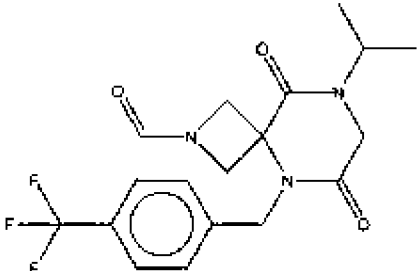
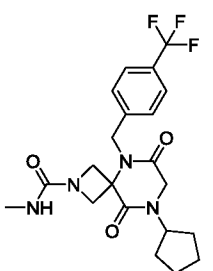
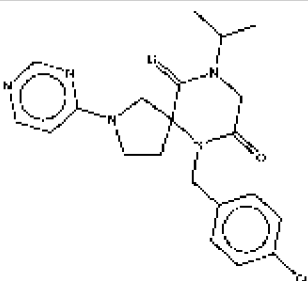
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 47 |    | 5-(4-хлорбензил)-2-(6,7-дигидро-4Н-пирано[4,3- <i>d</i> ]тиазол-2-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 48 |    | 8-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион         |
| 49 |   | 5-(4-хлорбензил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                          |
| 50 |  | 5-(4-хлорбензил)-2-(6-хлорпиридазин-3-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                             |
| 51 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                          |

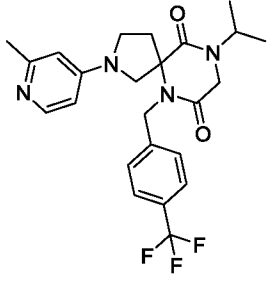
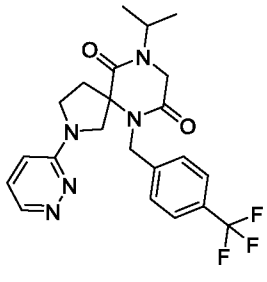
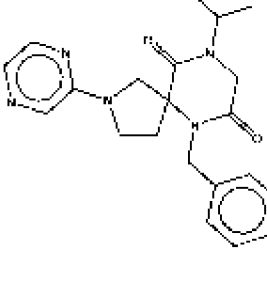
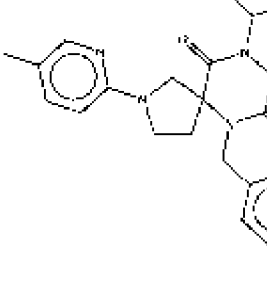
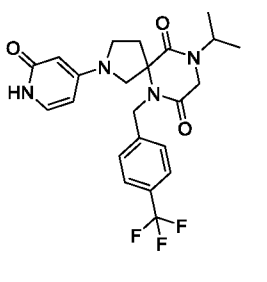
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 52 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 53 |    | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-(трифторметил)пиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион   |
| 54 |   | 6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиридазин-3-карбоксаид     |
| 55 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-(6-метилпиридазин-3-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион            |
| 56 |  | 5-(4-хлорбензил)-2-(5-хлорпиразин-2-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион               |

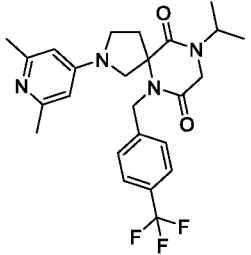
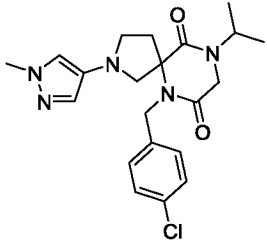
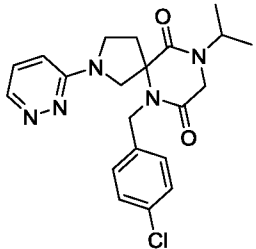
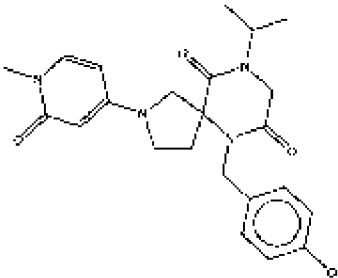
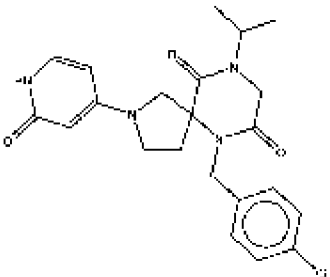
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 57 |    | 6-(8-этил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинитрил        |
| 58 |    | 6-(8-циклопентил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинитрил |
| 59 |   | 6-(8-изобутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинитрил    |
| 60 |  | 5-(4-хлорбензил)-2-(5-хлорпиридазин-3-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион           |
| 61 |  | 5-(4-хлорбензил)-2-(6-хлорпиридазин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион           |



| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 62 |    | 6-(8-циклогексил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил         |
| 63 |    | 6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил                     |
| 64 |   | метил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат                        |
| 65 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида                     |
| 66 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида |

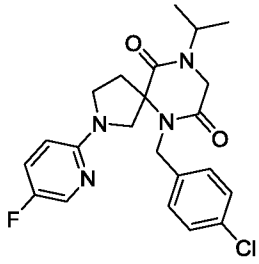
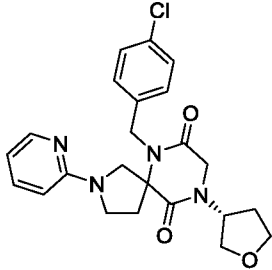
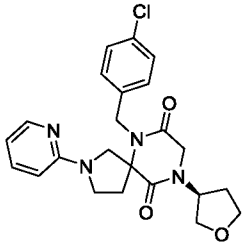
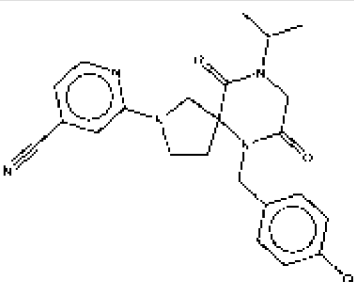
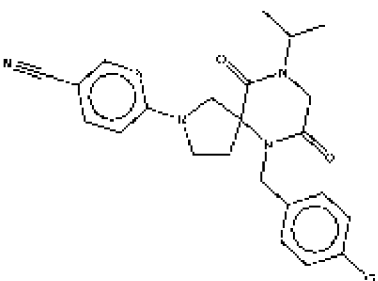
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67 |    | 8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид   |
| 68 |    | 8-изопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид           |
| 69 |   | 8-изопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегид          |
| 70 |  | 8-циклопентил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 71 |  | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                 |

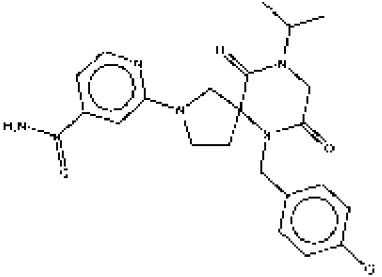
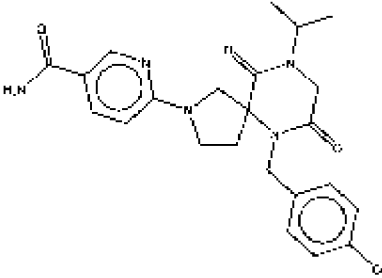
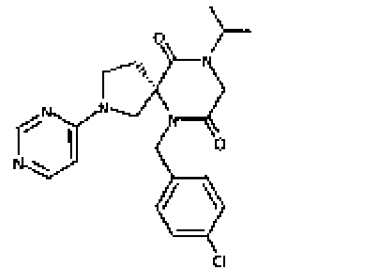
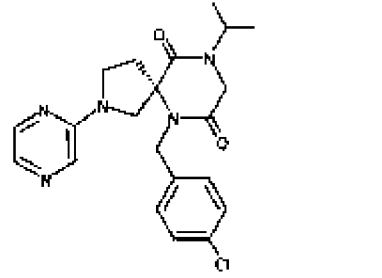
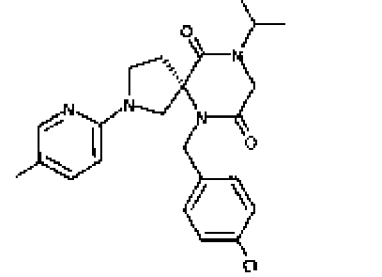
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72 |    | 9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион            |
| 73 |    | 9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                 |
| 74 |   | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                             |
| 75 |  | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                      |
| 76 |  | 9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |

| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 77 |    | 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион      |
| 78 |    | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                |
| 79 |   | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                         |
| 80 |  | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 81 |  | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион         |

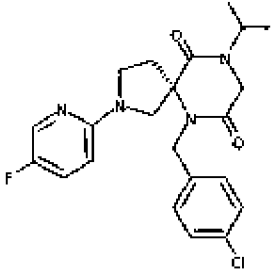
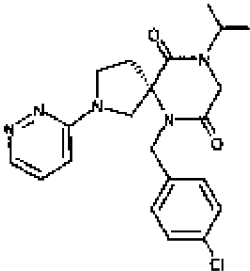
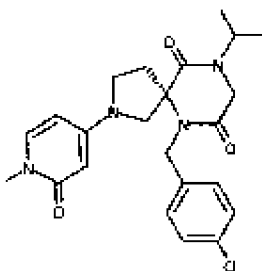
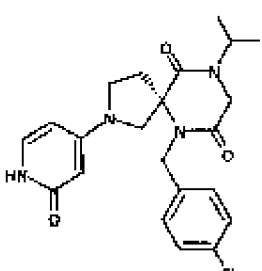
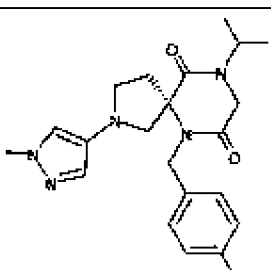
| №  | Структура | Наименование                                                                                     |
|----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 82 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-этил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                   |
| 83 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-циклопентил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион            |
| 84 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изобутил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион               |
| 85 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-(1-метилциклопропил)-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион   |
| 86 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-(1-метоксипропан-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |

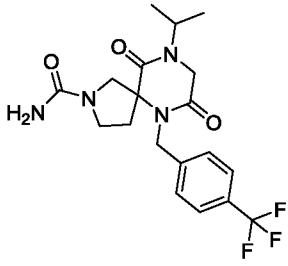
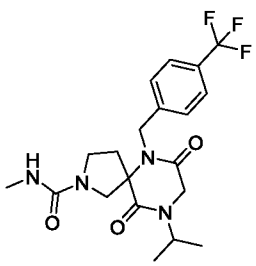
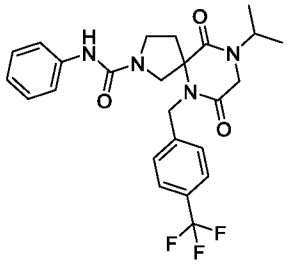
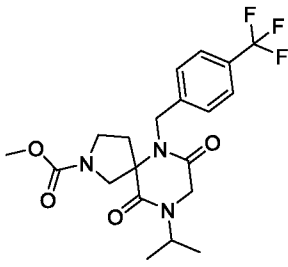
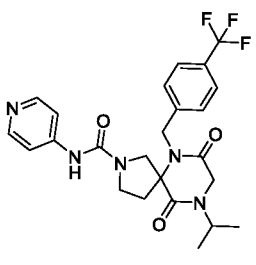
| №  | Структура | Наименование                                                                                             |
|----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 87 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион             |
| 88 |           | 2-(9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)изоникотинонитрил |
| 89 |           | 2-(9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)изоникотинамид    |
| 90 |           | 6-(6-(3,4-дихлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил          |
| 91 |           | 6-(6-(3,4-дихлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинамид             |

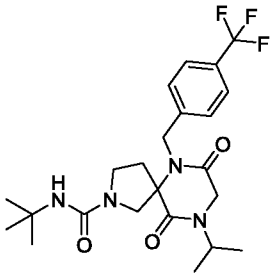
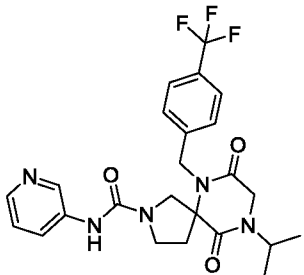
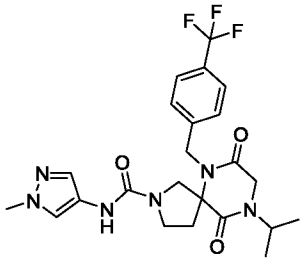
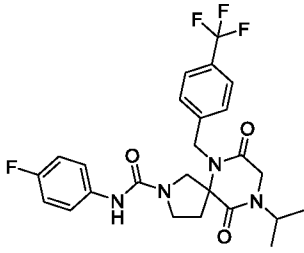
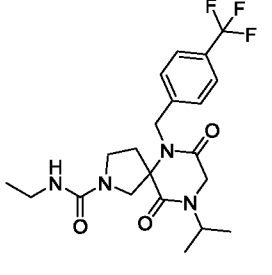
| №  | Структура                                                                           | Наименование                                                                                         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 92 |    | 6-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион            |
| 93 |    | 6-(4-хлорбензил)-2-(пиридин-2-ил)-9-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 94 |   | 6-(4-хлорбензил)-2-(пиридин-2-ил)-9-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 95 |  | 2-(6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)изоникотинонитрил       |
| 96 |  | 6-(6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил          |

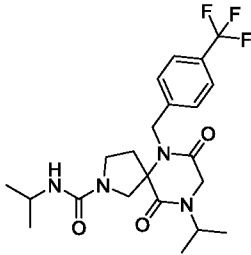
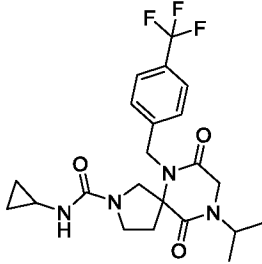
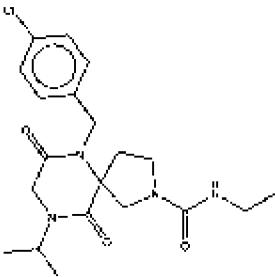
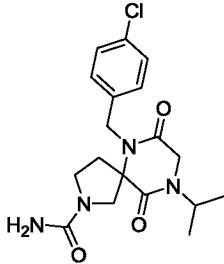
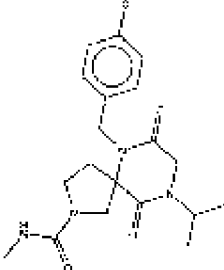
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 97  |    | 2-(6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)изоникотинамид    |
| 98  |    | 6-(6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинамид       |
| 99  |   | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион      |
| 100 |  | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион        |
| 101 |  | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |



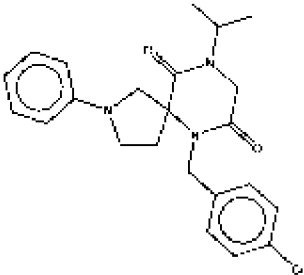
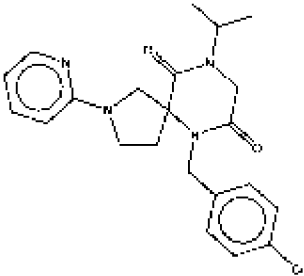
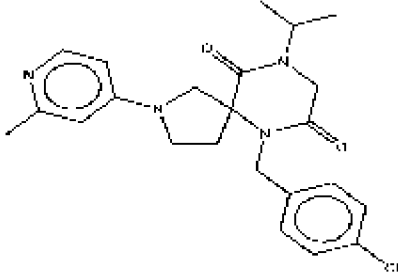
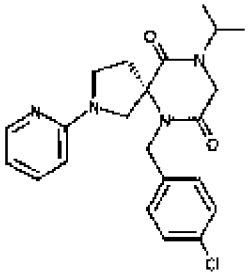
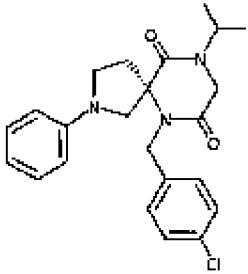
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 102 |    | (S)-6-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                     |
| 103 |    | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                         |
| 104 |   | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 105 |  | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион         |
| 106 |  | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 107 |    | 9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                  |
| 108 |    | 9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид          |
| 109 |   | 9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид          |
| 110 |  | метил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат            |
| 111 |  | 9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид |

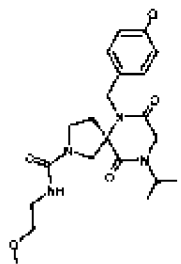
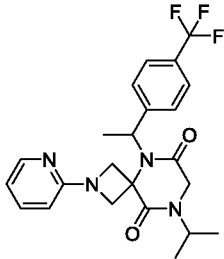
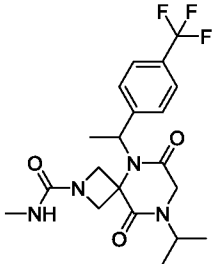
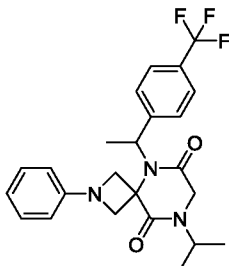
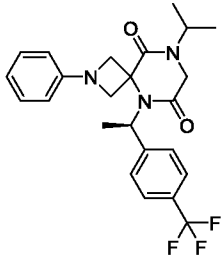
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 112 |    | N-(трет-бутил)-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид              |
| 113 |    | 9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-3-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид            |
| 114 |   | 9-изопропил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид |
| 115 |  | N-(4-фторфенил)-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид             |
| 116 |  | N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид                      |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 117 |    | N,9-диизопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид           |
| 118 |    | N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид |
| 119 |   | 6-(4-хлорбензил)-N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                  |
| 120 |  | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                 |
| 121 |  | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                 |

| №   | Структура | Наименование                                                                                         |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 122 |           | 6-(4-хлорбензил)-N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид     |
| 123 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид           |
| 124 |           | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид               |
| 125 |           | (S)-6-(4-хлорбензил)-N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид |
| 126 |           | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид       |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 127 |    | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                 |
| 128 |    | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион        |
| 129 |   | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 130 |  | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион    |
| 131 |  | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион             |

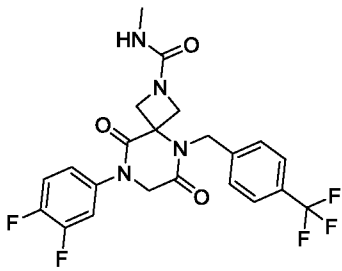
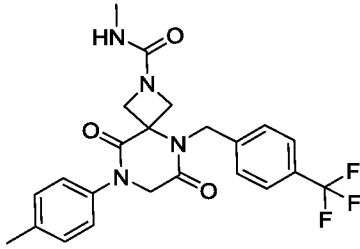
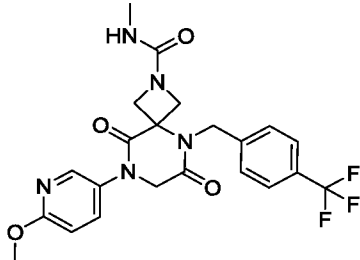
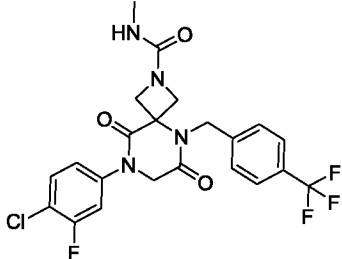
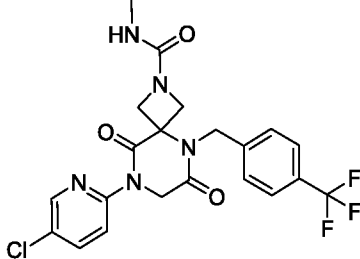
| №   | Структура | Наименование                                                                                            |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 132 |           | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион          |
| 133 |           | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид          |
| 134 |           | (S)-6-(4-хлорбензил)-N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид           |
| 135 |           | (S)-6-(4-хлорбензил)-N,9-диизопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид              |
| 136 |           | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид |

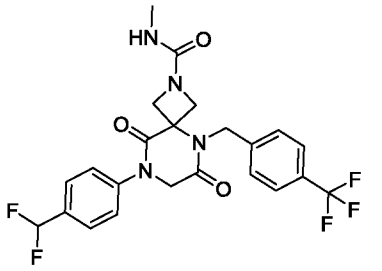
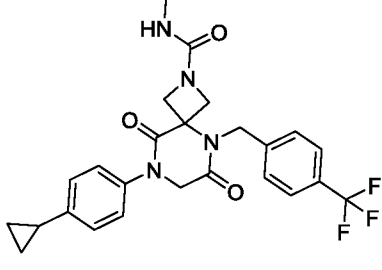
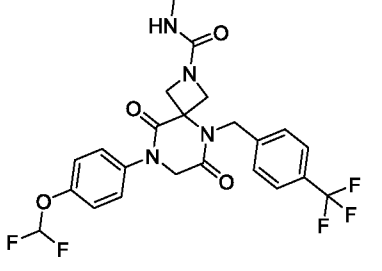
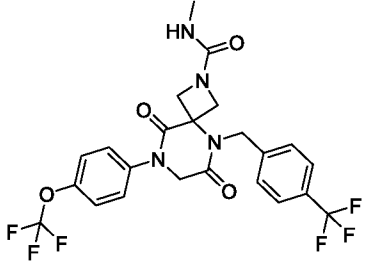
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 137 |    | (S)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид   |
| 138 |    | 8-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион        |
| 139 |   | 8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 140 |  | 8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                 |
| 141 |  | (R)-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион             |

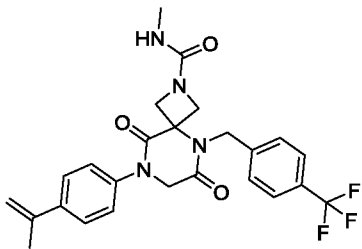
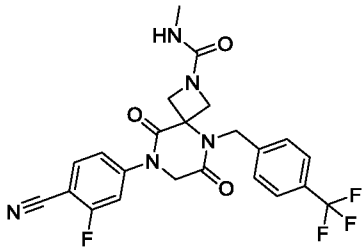
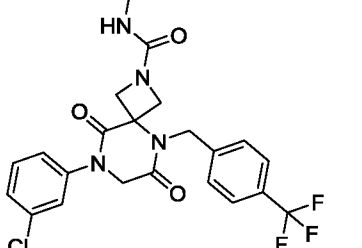
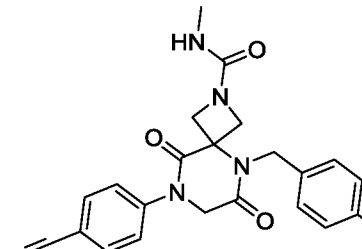
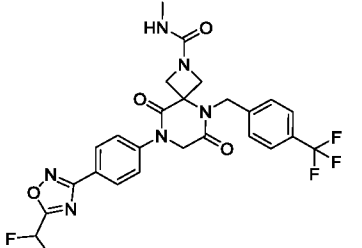


| №   | Структура | Наименование                                                                                               |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 142 |           | (S)-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион             |
| 143 |           | (S)-6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион         |
| 144 |           | (R)-6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион         |
| 145 |           | 8-(4-метоксифенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 146 |           | 8-(4-цианофенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид   |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                          |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 147 |           | 8-(6-цианопиридин-3-ил)-<br>N-метил-6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксамид   |
| 148 |           | метил-4-(2-<br>(метилкарбамоил)-6,9-<br>диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-8-<br>ил)бензоат    |
| 149 |           | 8-(4-фторфенил)-N-метил-<br>6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксамид           |
| 150 |           | 8-(4-хлорфенил)-N-метил-<br>6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксамид           |
| 151 |           | N-метил-6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-8-<br>(4-(трифторметил)фенил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксамид |

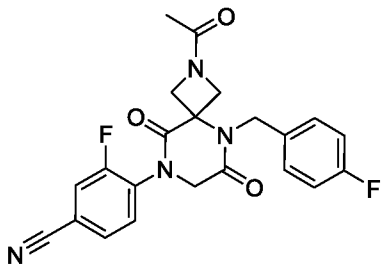
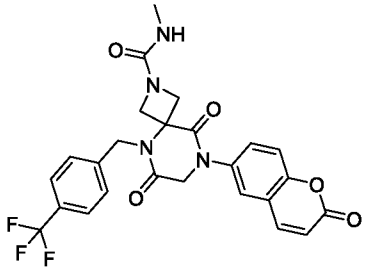
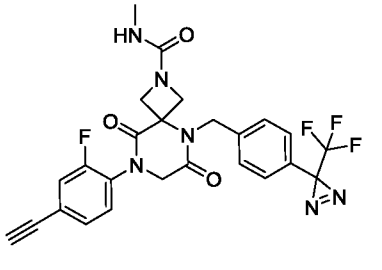
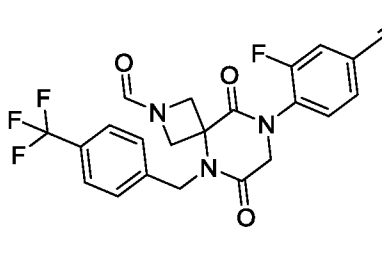
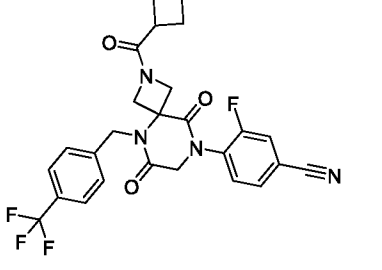
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 152 |    | 8-(3,4-дифторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид       |
| 153 |    | N-метил-6,9-диоксо-8-(п-толил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид               |
| 154 |   | 8-(6-метоксипиридин-3-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 155 |  | 8-(4-хлор-3-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид    |
| 156 |  | 8-(5-хлорпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид    |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 157 |    | 8-(4-(дифторметил)фенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид    |
| 158 |    | 8-(4-циклопропилфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид      |
| 159 |  | 8-(4-(дифторметокси)фенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид  |
| 160 |  | N-метил-6,9-диоксо-8-(4-(трифторметокси)фенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 161 |    | N-метил-6,9-диоксо-8-(4-(проп-1-ен-2-ил)фенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                        |
| 162 |    | 8-(4-циано-3-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                            |
| 163 |   | 8-(3-хлорфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                                    |
| 164 |  | 5-(4-хлорбензил)-8-(4-цианофенил)-N-метил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                                             |
| 165 |  | 8-(4-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                             |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 166 |           | 8-(4-хлор-3-метилфенил)-<br>N-метил-6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксаид       |
| 167 |           | 8-(4-циано-3-метилфенил)-<br>N-метил-6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксаид      |
| 168 |           | 8-(4-хлор-2-фторфенил)-N-<br>метил-6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксаид        |
| 169 |           | 8-(4-циано-2-фторфенил)-<br>N-метил-6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксаид       |
| 170 |           | 8-(3-фтор-4-<br>метоксифенил)-N-метил-<br>6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксаид |

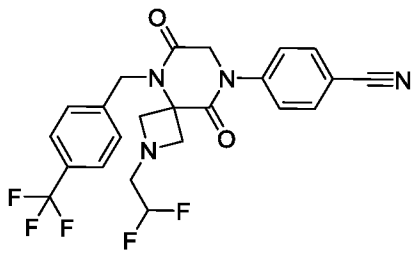
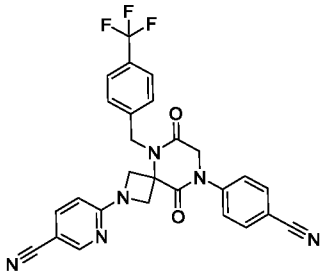
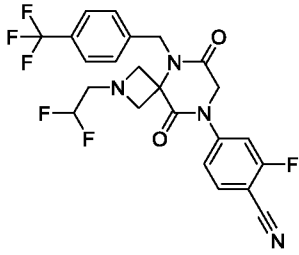
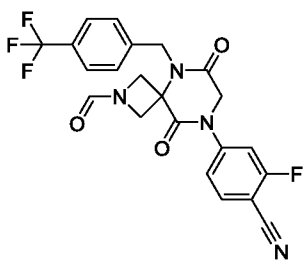
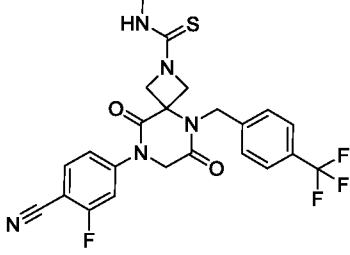
| №   | Структура | Наименование                                                                                                                         |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 171 |           | 8-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид            |
| 172 |           | 8-(4-бензоилфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                           |
| 173 |           | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 174 |           | 3-фтор-4-(2-изобутирил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                            |
| 175 |           | 4-(2-ацетил-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил                                          |

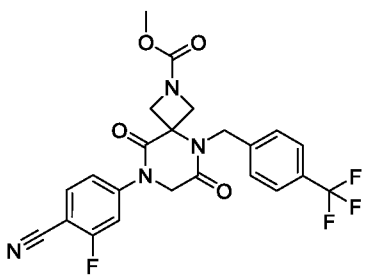
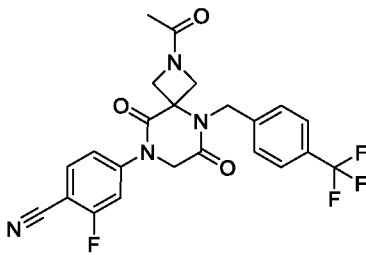
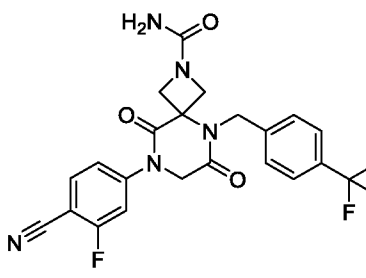
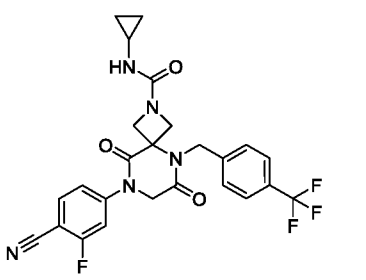
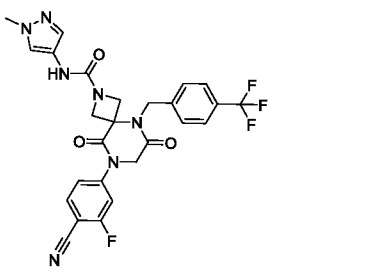
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 176 |    | 4-(2-ацетил-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил                                           |
| 177 |    | N-метил-6,9-диоксо-8-(2-оксо-2H-хромен-6-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                     |
| 178 |   | 8-(4-этинил-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(3-(трифторметил)-3H-дiazирин-3-ил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 179 |  | 3-фтор-4-(2-формил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                                 |
| 180 |  | 4-(2-(циклобутанкарбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил                   |



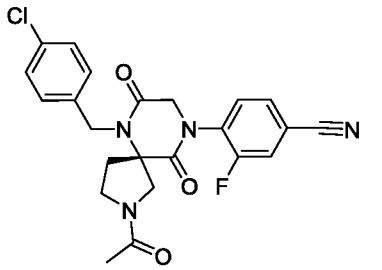
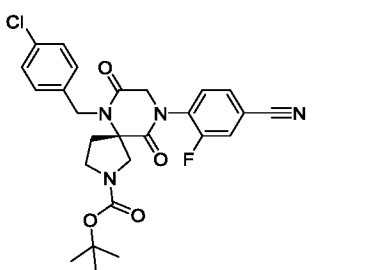
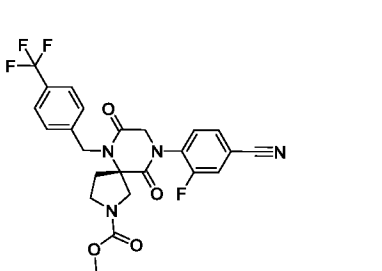
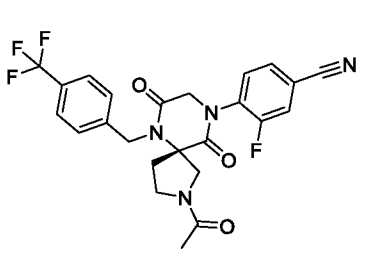
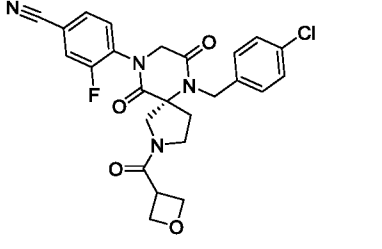
| №   | Структура | Наименование                                                                                                                           |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 181 |           | N-метил-6,9-диоксо-8-(2-оксо-2Н-хромен-6-ил)-5-(4-(3-(трифторметил)-3Н-дiazирин-3-ил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 182 |           | 2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                                           |
| 183 |           | 9-(4-цианофенил)-N-метил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                              |
| 184 |           | 9-(6-цианопиридин-3-ил)-N-метил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                       |
| 185 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-(4-цианофенил)-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                                        |

| №   | Структура | Наименование                                                                                              |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 186 |           | 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил            |
| 187 |           | 4-(6,9-диоксо-2-пропионил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил         |
| 188 |           | метил-8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат    |
| 189 |           | 8-(4-цианофенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карботиоамид |
| 190 |           | 4-(2-формил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил            |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 191 |    | 4-(2-(2,2-дифторэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил         |
| 192 |    | 6-(8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил        |
| 193 |   | 4-(2-(2,2-дифторэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-2-фторбензонитрил  |
| 194 |  | 2-фтор-4-(2-формил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил            |
| 195 |  | 8-(4-циано-3-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карботиоамид |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 196 |    | метил-8-(4-циано-3-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат                        |
| 197 |    | 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-2-фторбензонитрил                                |
| 198 |   | 8-(4-циано-3-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида                             |
| 199 |  | 8-(4-циано-3-фторфенил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида               |
| 200 |  | 8-(4-циано-3-фторфенил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида |

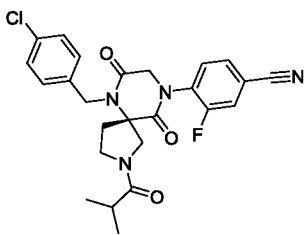
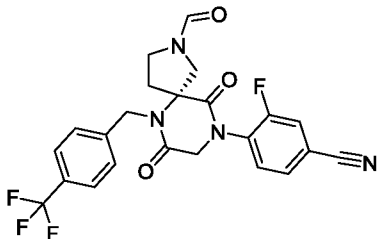
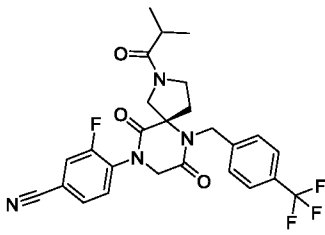
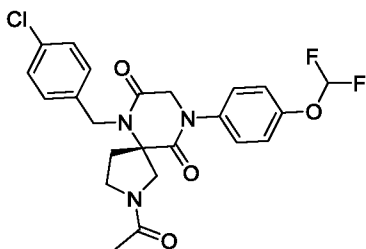
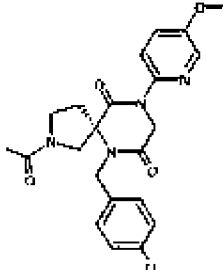
| №   | Структура | Наименование                                                                                                                                 |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 201 |           | 8-(4-циано-3-фторфенил)-<br>N,N-диметил-6,9-диоксо-5-<br>(4-(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксаид       |
| 202 |           | 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-<br>(4-(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-8-<br>ил)-3-фторбензонитрил                        |
| 203 |           | 4-(2-<br>(циклопропанкарбонил)-<br>6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-8-<br>ил)-3-фторбензонитрил |
| 204 |           | 8-(4-циано-2-фторфенил)-<br>6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксаид                   |
| 205 |           | 4-(2-ацетил-6-(4-<br>хлорбензил)-7,10-диоксо-<br>2,6,9-<br>триазаспиро[4.5]декан-9-<br>ил)-3-фторбензонитрил                                 |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 206 |    | (S)-4-(2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                        |
| 207 |    | трет-бутил-(S)-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат           |
| 208 |   | трет-бутил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат |
| 209 |  | (S)-4-(2-ацетил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил              |
| 210 |  | (S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил          |

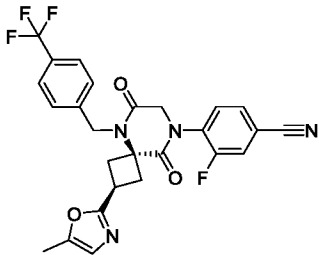
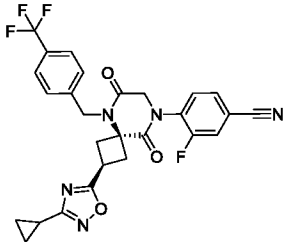
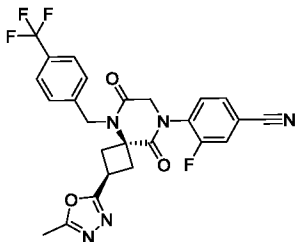
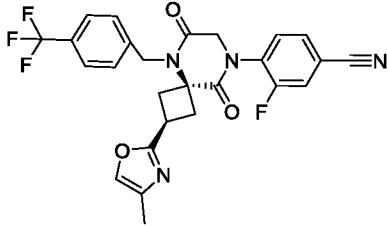
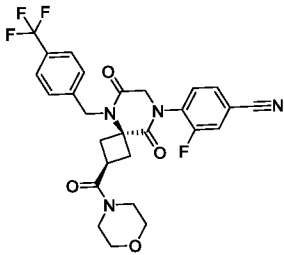
| №   | Структура | Наименование                                                                                                             |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 211 |           | метил-(S)-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат                 |
| 212 |           | (S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил           |
| 213 |           | (S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил          |
| 214 |           | (S)-4-(6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2-пропионил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                      |
| 215 |           | (S)-3-фтор-4-(2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                              |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 216 |           | метил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат        |
| 217 |           | (S)-4-(2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил  |
| 218 |           | (S)-4-(7,10-диоксо-2-пропионил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил             |
| 219 |           | (S)-4-(2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил |
| 220 |           | (S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-формил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                          |

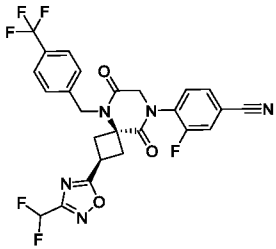
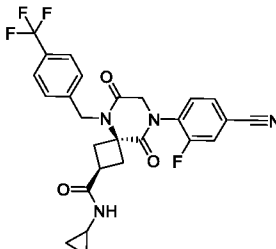
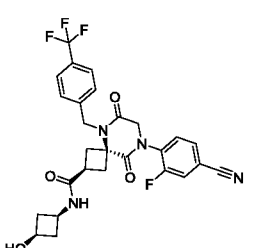
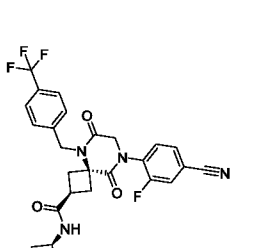


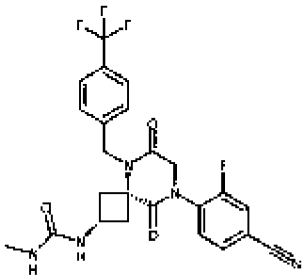
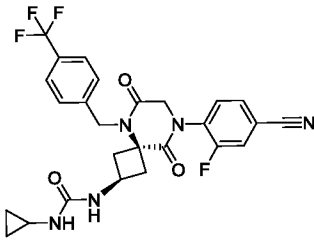
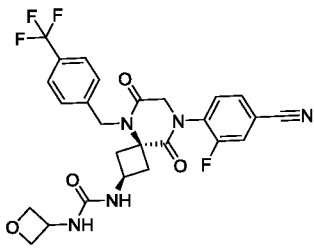
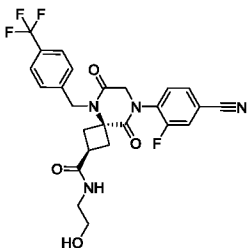
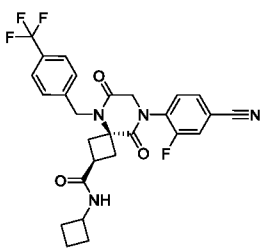
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 221 |    | (S)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-изобутирил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил           |
| 222 |    | (S)-3-фтор-4-(2-формил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил     |
| 223 |   | (S)-3-фтор-4-(2-изобутирил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил |
| 224 |  | (S)-2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-(дифторметокси)фенил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                 |
| 225 |  | (S)-2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-9-(5-метоксипиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                  |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                                                           |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 226 |           | трет-бутил-(2s,4s)-8-(4-<br>циано-2-фторфенил)-6,9-<br>диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-<br>2-карбоксилат                            |
| 227 |           | трет-бутил-(2r,4r)-8-(4-<br>циано-2-фторфенил)-6,9-<br>диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-<br>2-карбоксилат                            |
| 228 |           | 4-((2s,4s)-2-(1,3,4-<br>оксадиазол-2-ил)-6,9-<br>диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-<br>8-ил)-3-фторбензонитрил                        |
| 229 |           | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(3-<br>метил-1,2,4-оксадиазол-5-<br>ил)-6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-<br>8-ил)бензонитрил                |
| 230 |           | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(3-(1-<br>гидроксиэтил)-1,2,4-<br>оксадиазол-5-ил)-6,9-<br>диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-<br>8-ил)бензонитрил |

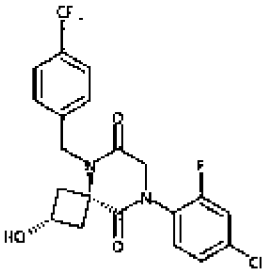
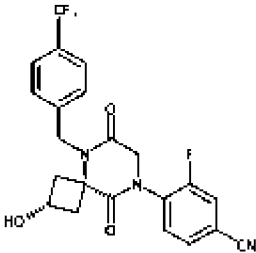
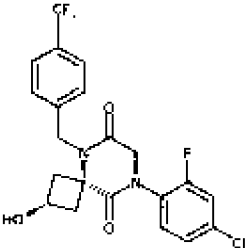
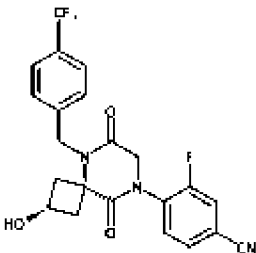
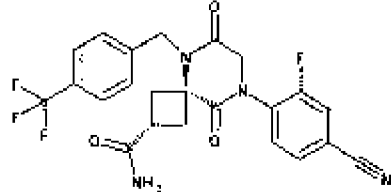
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 231 |    | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(5-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                 |
| 232 |    | 4-((2s,4s)-2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |
| 233 |  | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил       |
| 234 |  | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(4-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                 |
| 235 |  | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(морфолин-4-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                 |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                                |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 236 |           | 4-((2s,4s)-2-(азетидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил                   |
| 237 |           | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид          |
| 238 |           | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил        |
| 239 |           | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид               |
| 240 |           | 4-((2s,4s)-2-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |

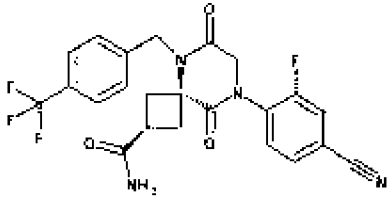
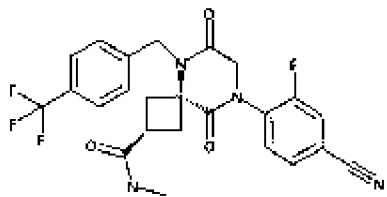
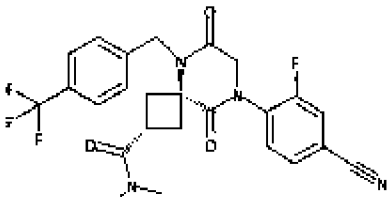
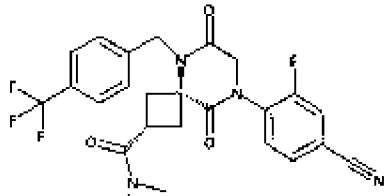
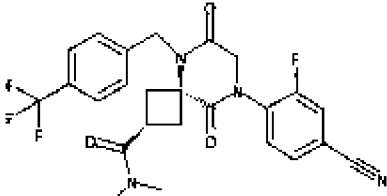
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 241 |    | 4-((2s,4s)-2-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил   |
| 242 |    | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                    |
| 243 |  | (2s,4S)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 244 |  | (2s,4S)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

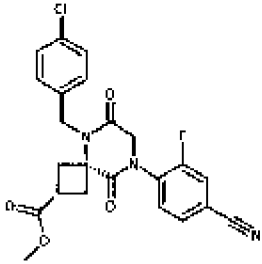
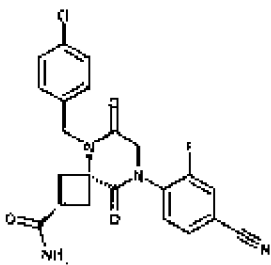
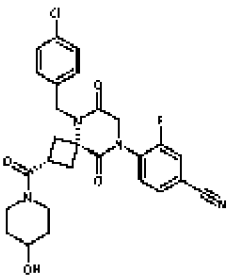
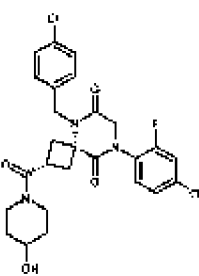
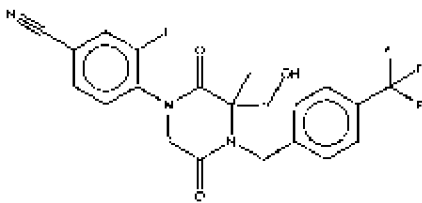
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 245 |    | 1-((2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилмочевина          |
| 246 |    | 1-((2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-циклопропилмочевина    |
| 247 |   | 1-((2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)мочевина |
| 248 |  | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид  |
| 249 |  | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклобутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид        |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                           |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 250 |           | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 251 |           | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(гидроксиметил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                   |
| 252 |           | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 253 |           | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил           |
| 254 |           | (2s,4s)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион              |

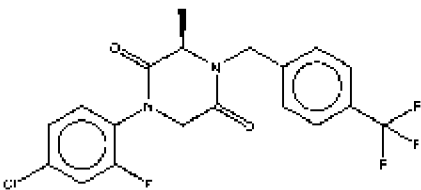
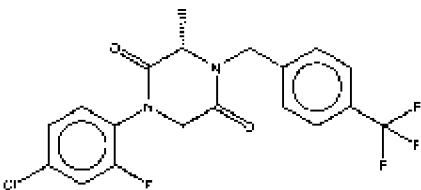
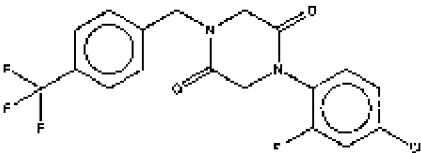
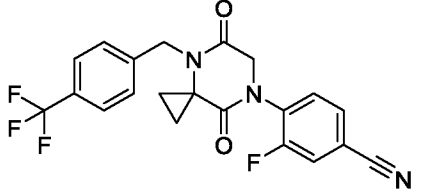
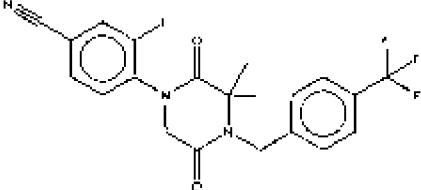
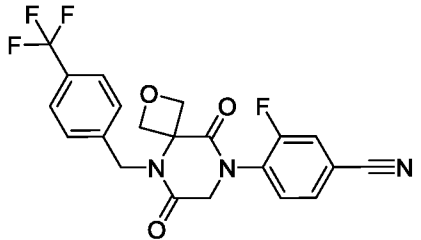
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 255 |    | (2s,4s)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион       |
| 256 |    | 3-фтор-4-((2s,4s)-2-гидрокси-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |
| 257 |   | (2r,4r)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион       |
| 258 |  | 3-фтор-4-((2r,4r)-2-гидрокси-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |
| 259 |  | (2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

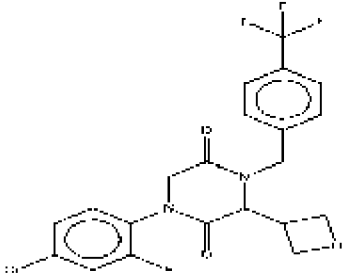
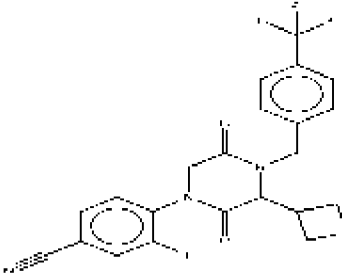
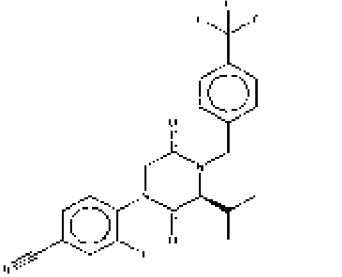
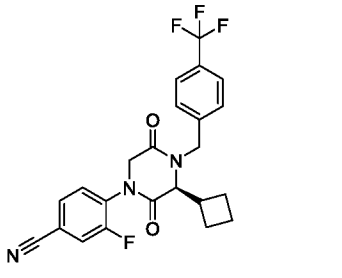
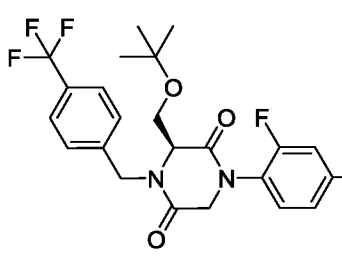


| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 260 |    | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид             |
| 261 |    | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид     |
| 262 |   | (2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 263 |  | (2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид     |
| 264 |  | (2s,4s)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

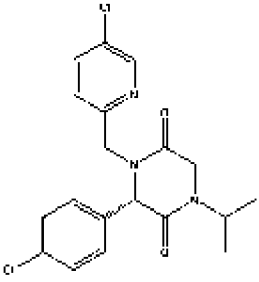
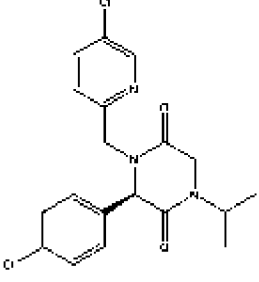
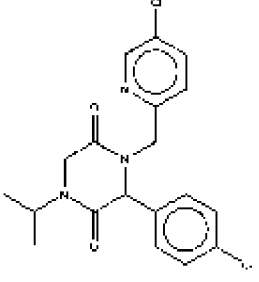
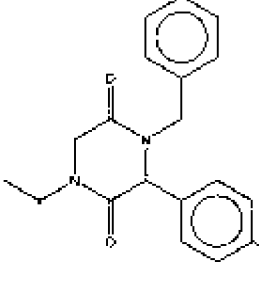
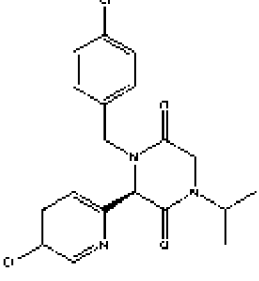
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 265 |    | метил-(2s,4s)-5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат                   |
| 266 |    | (2s,4s)-5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                         |
| 267 |   | 4-((2s,4s)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |
| 268 |  | (2s,4s)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион       |
| 269 |  | 3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-3-метил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил                        |

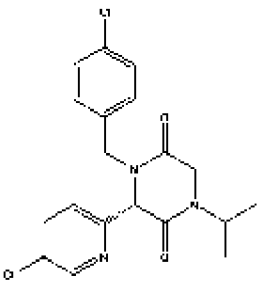
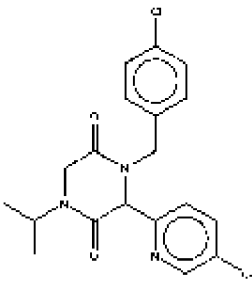
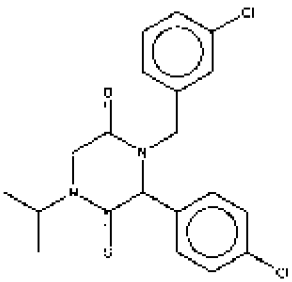
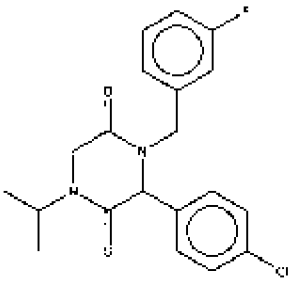
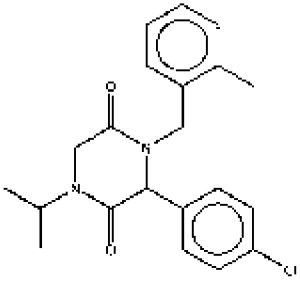
| №   | Структура | Наименование                                                                                  |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 270 |           | 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 271 |           | 7-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-5,8-дион          |
| 272 |           | 8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 273 |           | 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3,3-диметил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион               |
| 274 |           | 8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-6,9-дион   |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 275 |    | (R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                   |
| 276 |    | (S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                   |
| 277 |   | 1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                               |
| 278 |  | 4-(5,8-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-7-ил)-3-фторбензонитрил        |
| 279 |  | 4-(3,3-диметил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил             |
| 280 |  | 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |

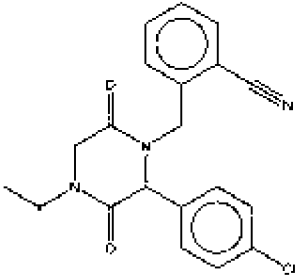
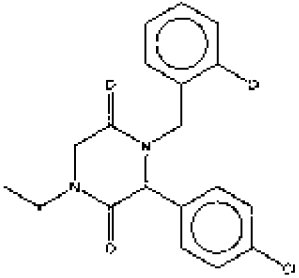
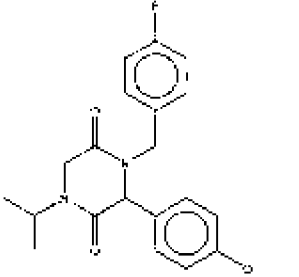
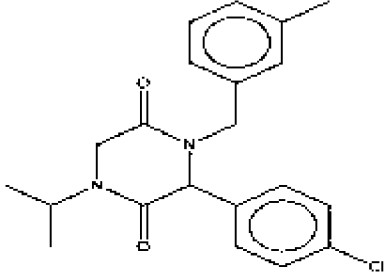
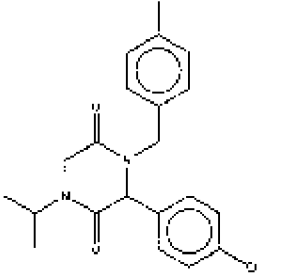
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 281 |    | 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                |
| 282 |    | 3-фтор-4-(3-(оксетан-3-ил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил          |
| 283 |   | (S)-3-фтор-4-(3-изопропил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил           |
| 284 |  | (S)-4-(3-циклобутил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил          |
| 285 |  | (S)-4-(3-(трет-бутоксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил |

| №   | Структура | Наименование                                                                                      |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 286 |           | 4-(7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-6,9-дiazаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил |
| 287 |           | (S)-3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил   |
| 288 |           | 4-(4-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион                                    |
| 289 |           | (S)-4-(4-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион                                |
| 290 |           | (R)-4-(4-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион                                |

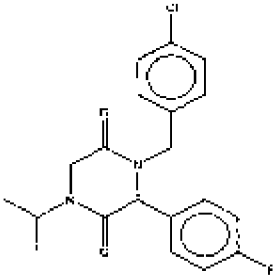
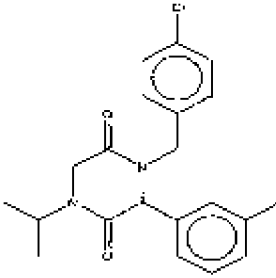
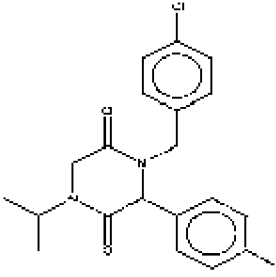
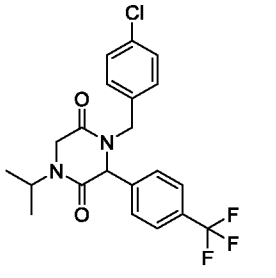
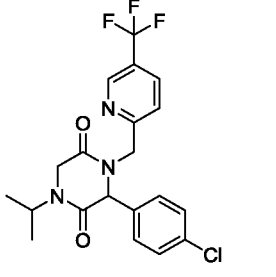
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 291 |    | (S)-3-(4-хлорфенил)-4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион |
| 292 |    | (R)-3-(4-хлорфенил)-4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион |
| 293 |   | 3-(4-хлорфенил)-4-((5-хлорпиридин-2-ил)метил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион     |
| 294 |  | 4-бензил-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион                          |
| 295 |  | (R)-4-(4-хлорбензил)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион       |

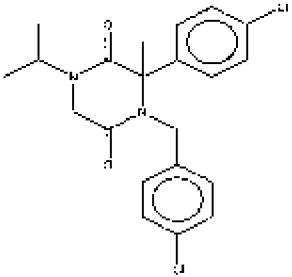
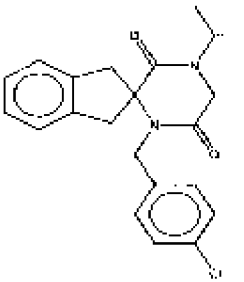
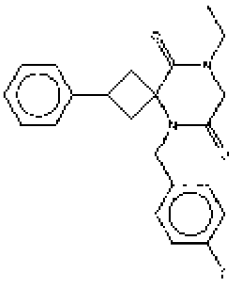
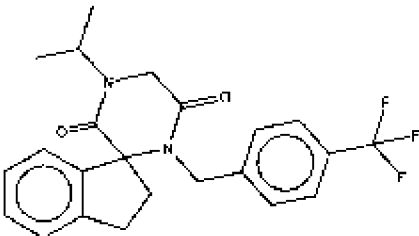
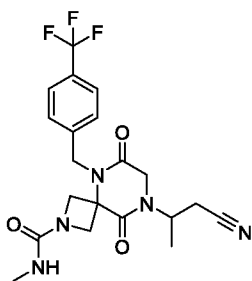
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 296 |    | (S)-4-(4-хлорбензил)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион |
| 297 |    | 4-(4-хлорбензил)-3-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион     |
| 298 |   | 4-(3-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион            |
| 299 |  | 3-(4-хлорфенил)-4-(3-фторбензил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион            |
| 300 |  | 3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(2-метилбензил)пиперазин-2,5-дион           |

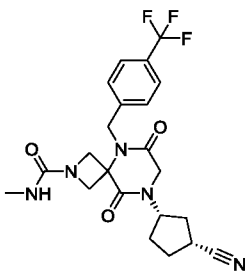
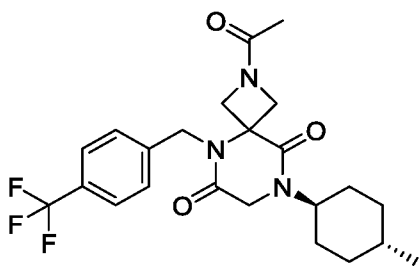
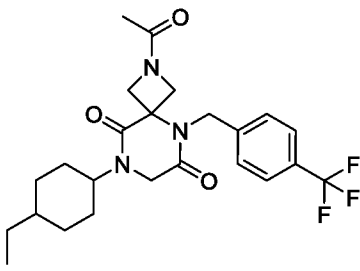
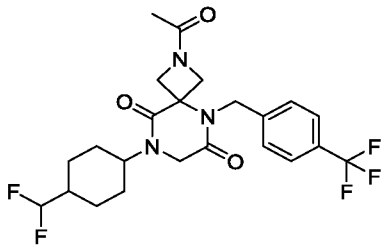


| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 301 |    | 2-((2-(4-хлорфенил)-4-изопропил-3,6-диоксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил |
| 302 |    | 4-(2-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион             |
| 303 |   | 3-(4-хлорфенил)-4-(4-фторбензил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион             |
| 304 |  | 3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(3-метилбензил)пиперазин-2,5-дион            |
| 305 |  | 3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион            |

| №   | Структура | Наименование                                                               |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------|
| 306 |           | 3-((2-(4-хлорфенил)-4-изопропил-3,6-диоксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил |
| 307 |           | 4-((2-(4-хлорфенил)-4-изопропил-3,6-диоксопиперазин-1-ил)метил)бензонитрил |
| 308 |           | 3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(3-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион   |
| 309 |           | 3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион   |
| 310 |           | 4-(4-хлорбензил)-3-(2-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион             |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 311 |    | 4-(4-хлорбензил)-3-(4-фторфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион                        |
| 312 |    | 4-(4-хлорбензил)-3-(3-хлорфенил)-1-изопропилпиперазин-2,5-дион                        |
| 313 |   | 4-(4-хлорбензил)-1-изопропил-3-(4-метоксифенил)пиперазин-2,5-дион                     |
| 314 |  | 4-(4-хлорбензил)-1-изопропил-3-(4-(трифторметил)фенил)пиперазин-2,5-дион              |
| 315 |  | 3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиперазин-2,5-дион |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 316 |    | 4-(4-хлорбензил)-3-(4-хлорфенил)-1-изопропил-3-метилпиперазин-2,5-дион                                         |
| 317 |    | 1'-(4-хлорбензил)-4'-изопропил-1,3-дигидроспиро[инден-2,2'-пиперазин]-3',6'-дион                               |
| 318 |   | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2-фенил-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                                         |
| 319 |  | 4'-изопропил-1'-(4-(трифторметил)бензил)-2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пиперазин]-3',6'-дион                     |
| 320 |  | 8-(1-цианопропан-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 321 |    | 8-((1S,3R)-3-<br>цианоциклопентил)-N-<br>метил-6,9-диоксо-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-2-<br>карбоксами́д |
| 322 |    | 2-ацетил-8-((1r,4r)-4-<br>метилциклогексил)-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-6,9-<br>дион                     |
| 323 |  | 2-ацетил-8-(4-<br>этилциклогексил)-5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-6,9-<br>дион                              |
| 324 |  | 2-ацетил-8-(4-<br>(дифторметил)циклогексил<br>) -5-(4-<br>(трифторметил)бензил)-<br>2,5,8-<br>триазаспиро[3.5]нонан-6,9-<br>дион                |

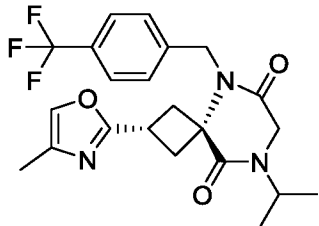
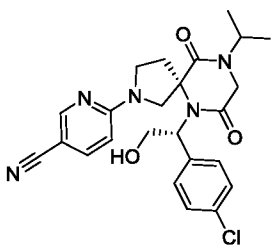
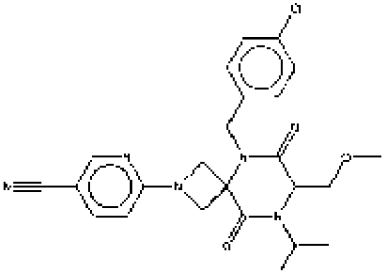
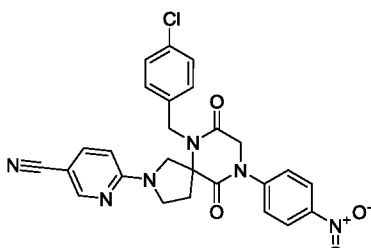
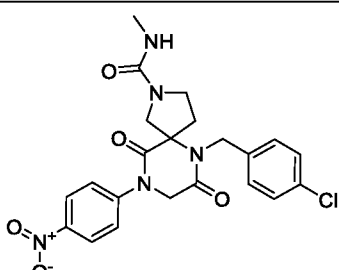
| №   | Структура | Наименование                                                                                                         |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 325 |           | (1r,4r)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)циклогексан-1-карбонитрил |
| 326 |           | 2-ацетил-8-циклогептил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                               |
| 327 |           | 9-изопропил-2-фенил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-трион                              |
| 328 |           | (S)-9-имино-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6-он                   |
| 329 |           | 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-7-метил-2-фенил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                                    |

| №   | Структура | Наименование                                                                                       |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 330 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-трион  |
| 331 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-3,7,10-трион                      |
| 332 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-3,7,10-трион             |
| 333 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-трион      |
| 334 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                     |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 335 |           | N-метил-6,9-диоксо-5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                     |
| 336 |           | 8-(4-цианобензил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид        |
| 337 |           | 8-(4-хлорбензил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид         |
| 338 |           | 8-(1-(4-цианофенил)этил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 339 |           | (S)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |



| №   | Структура | Наименование                                                                                                |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 340 |           | (S)-2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион  |
| 341 |           | 2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион     |
| 342 |           | (2r,4r)-8-изопропил-2-(5-метилтиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион     |
| 343 |           | (2s,4s)-8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид    |
| 344 |           | (2s,4s)-2-(4,5-диметилксазол-2-ил)-8-изопропил-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

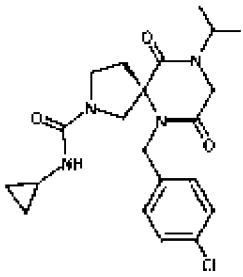
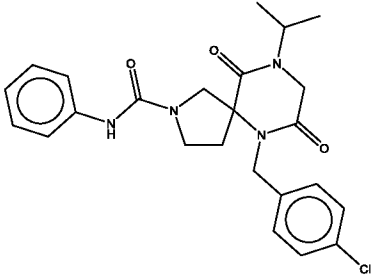
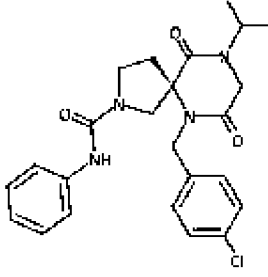
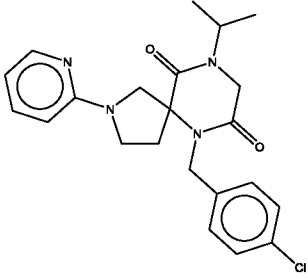
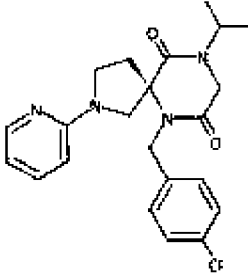
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 345 |    | (2s,4s)-8-изопропил-2-(4-метилоксазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион              |
| 346 |    | 6-((S)-6-((R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил |
| 347 |   | 6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-7-(метоксиметил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил           |
| 348 |  | 6-(6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил                      |
| 349 |  | 6-(4-хлорбензил)-N-метил-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                       |

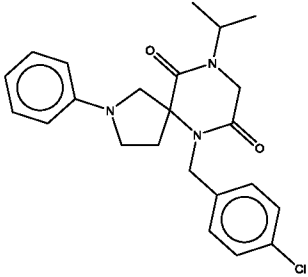
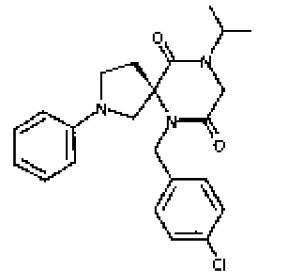
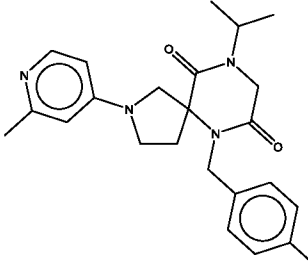
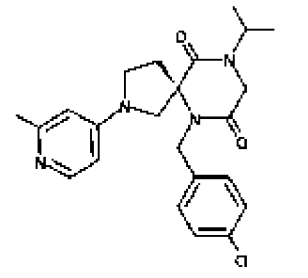
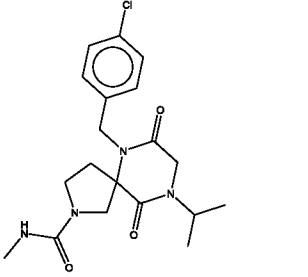
| №   | Структура | Наименование                                                                                     |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 350 |           | 6-(6,9-диоксо-8-фенил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил |
| 351 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион            |
| 352 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиримидин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион        |
| 353 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион              |
| 354 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиразин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион          |

| №   | Структура | Наименование                                                                                   |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 355 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион     |
| 356 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(5-метилпиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 357 |           | 6-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион      |
| 358 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион  |
| 359 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион          |

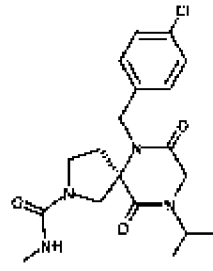
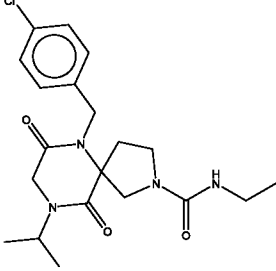
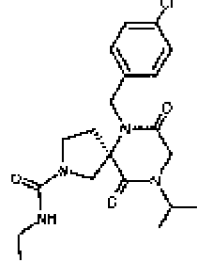
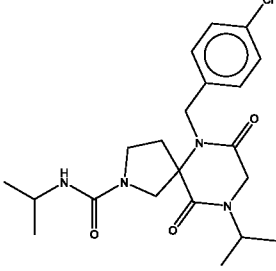
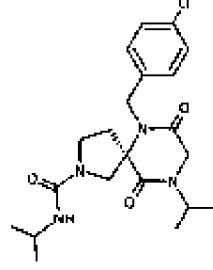
| №   | Структура | Наименование                                                                                                      |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 360 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридазин-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                         |
| 361 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион     |
| 362 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 363 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион             |
| 364 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион         |

| №   | Структура | Наименование                                                                                       |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 365 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион     |
| 366 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 367 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид                 |
| 368 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид             |
| 369 |           | 6-(4-хлорбензил)-N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид   |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 370 |    | (R)-6-(4-хлорбензил)-N-циклопропил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид |
| 371 |    | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид           |
| 372 |   | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид       |
| 373 |  | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                  |
| 374 |  | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион              |

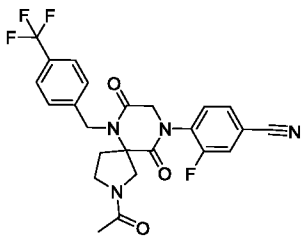
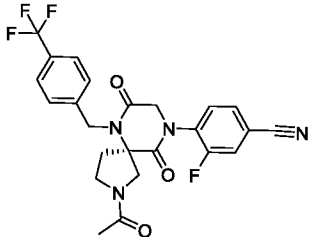
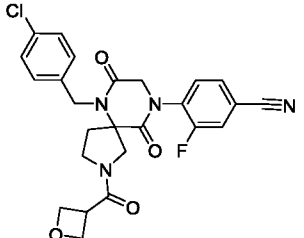
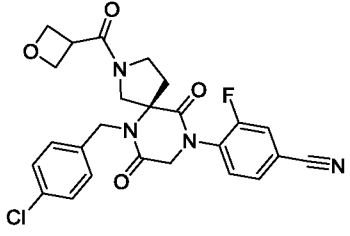
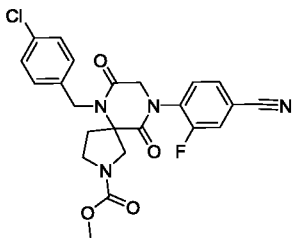
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 375 |    | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                     |
| 376 |    | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-фенил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                 |
| 377 |   | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион     |
| 378 |  | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион |
| 379 |  | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаимид    |

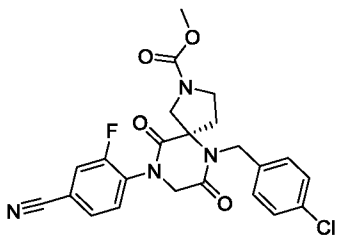
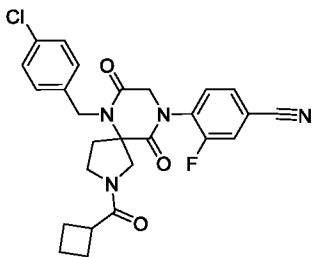
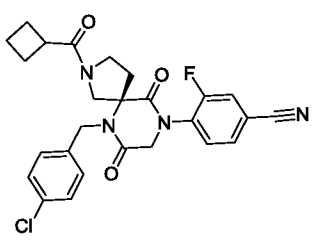
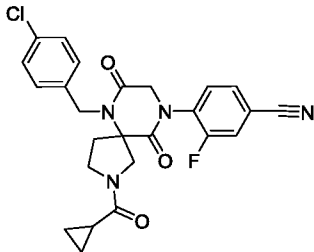
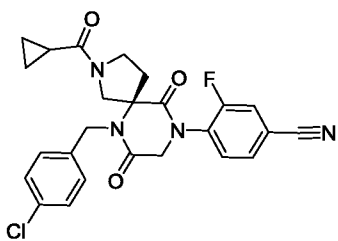


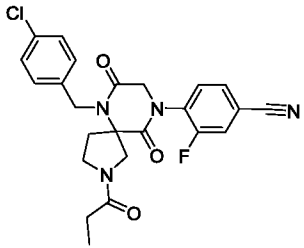
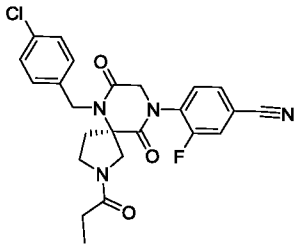
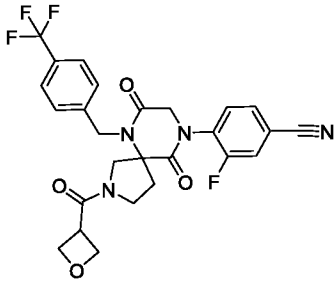
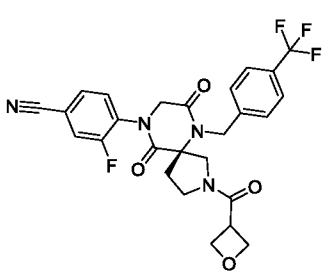
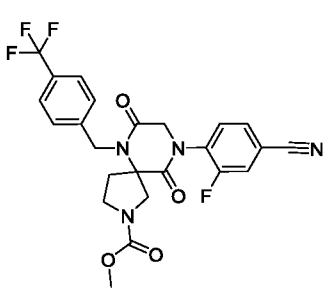
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 380 |    | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид |
| 381 |    | 6-(4-хлорбензил)-N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид      |
| 382 |   | (R)-6-(4-хлорбензил)-N-этил-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид  |
| 383 |  | 6-(4-хлорбензил)-N,9-диизопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид         |
| 384 |  | (R)-6-(4-хлорбензил)-N,9-диизопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксаид     |

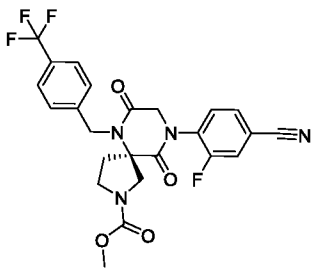
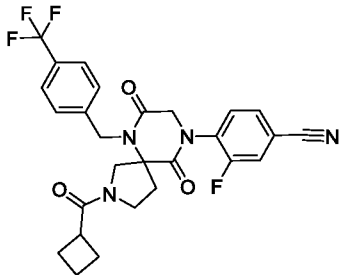
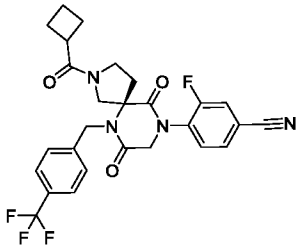
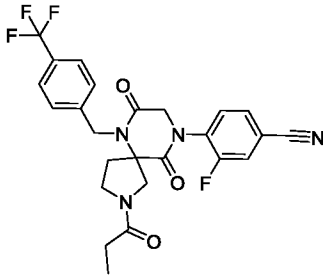
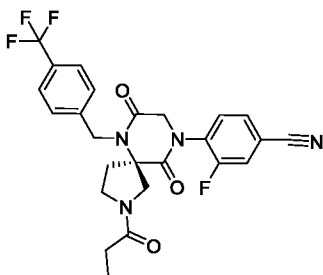
| №   | Структура | Наименование                                                                                             |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 385 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид      |
| 386 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-7,10-диоксо-N-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид  |
| 387 |           | 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид     |
| 388 |           | (R)-6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-N-(2-метоксиэтил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамид |
| 389 |           | 6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион           |

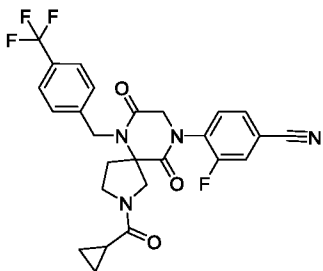
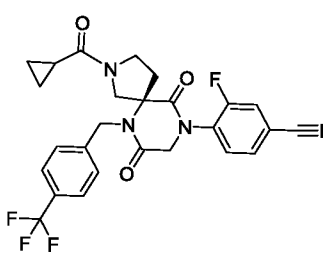
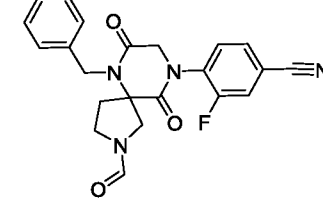
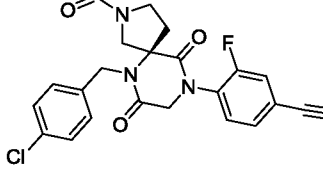
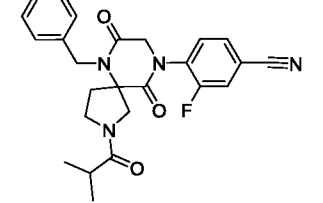
| №   | Структура | Наименование                                                                                                            |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 390 |           | (R)-4-(2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                        |
| 391 |           | трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат               |
| 392 |           | трет-бутил-(R)-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат           |
| 393 |           | трет-бутил-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат     |
| 394 |           | трет-бутил-(R)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 395 |    | 4-(2-ацетил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил         |
| 396 |    | (R)-4-(2-ацетил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил     |
| 397 |   | 4-(6-(4-хлорбензил)-2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил     |
| 398 |  | (R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил |
| 399 |  | метил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат           |

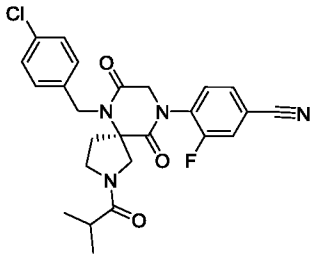
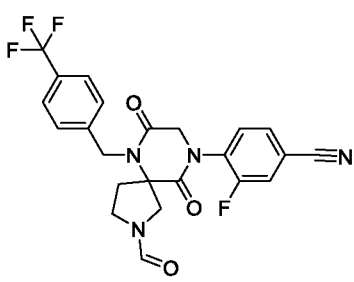
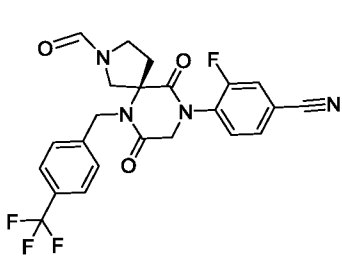
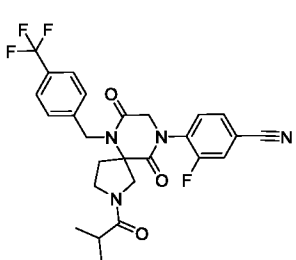
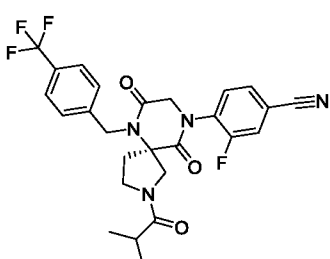
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 400 |    | метил-(R)-6-(4-хлорбензил)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат        |
| 401 |    | 4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил      |
| 402 |   | (R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил  |
| 403 |  | 4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил     |
| 404 |  | (R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил |

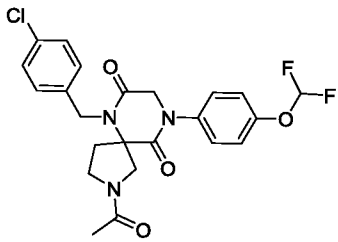
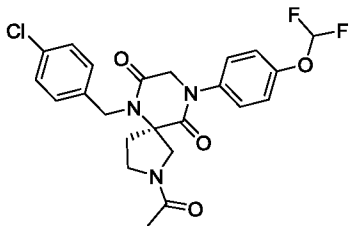
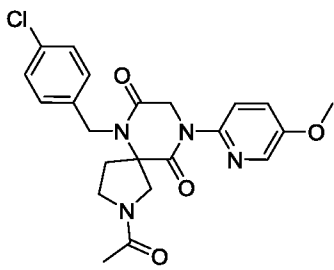
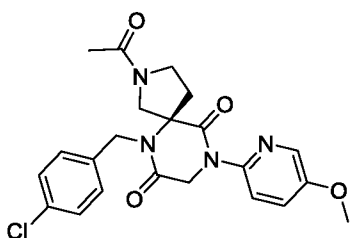
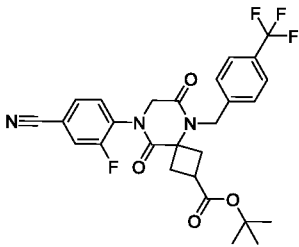
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 405 |    | 4-(6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2-пропионил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                          |
| 406 |    | (R)-4-(6-(4-хлорбензил)-7,10-диоксо-2-пропионил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                      |
| 407 |   | 3-фтор-4-(2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил     |
| 408 |  | (R)-3-фтор-4-(2-(оксетан-3-карбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил |
| 409 |  | метил-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат           |

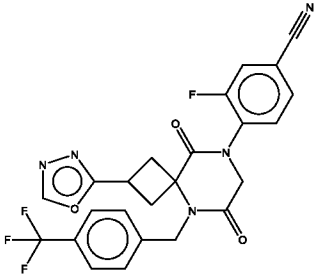
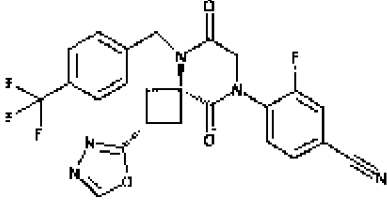
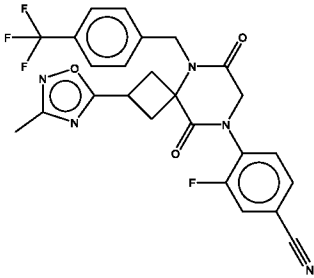
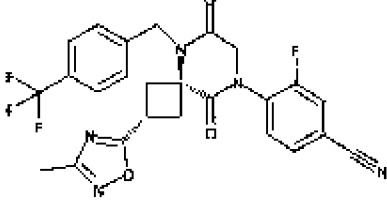
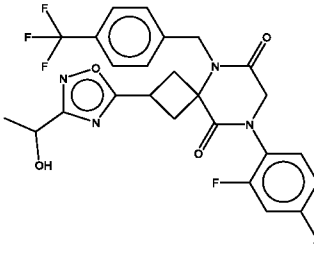
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 410 |    | метил-(R)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат       |
| 411 |    | 4-(2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил     |
| 412 |   | (R)-4-(2-(циклобутанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил |
| 413 |  | 4-(7,10-диоксо-2-пропионил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                |
| 414 |  | (R)-4-(7,10-диоксо-2-пропионил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил            |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 415 |    | 4-(2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил     |
| 416 |    | (R)-4-(2-(циклопропанкарбонил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил |
| 417 |  | 4-(6-(4-хлорбензил)-2-формил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                              |
| 418 |  | (R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-формил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                          |
| 419 |  | 4-(6-(4-хлорбензил)-2-изобутирил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил                          |

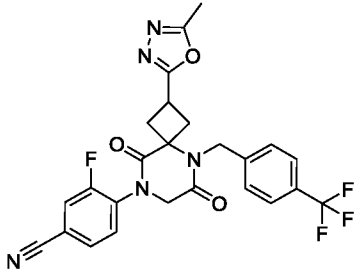
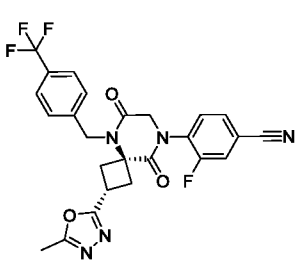
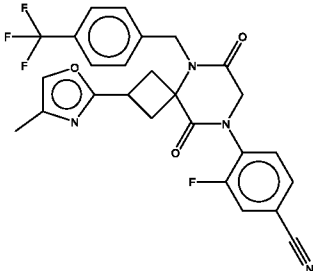
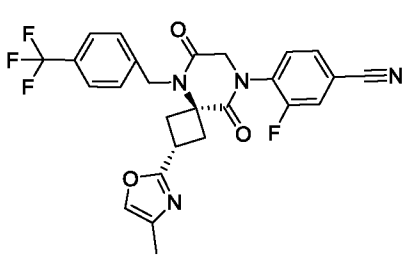
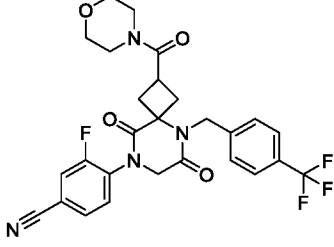


| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 420 |    | (R)-4-(6-(4-хлорбензил)-2-изобутирил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрил           |
| 421 |    | 3-фтор-4-(2-формил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил         |
| 422 |   | (R)-3-фтор-4-(2-формил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил     |
| 423 |  | 3-фтор-4-(2-изобутирил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил     |
| 424 |  | (R)-3-фтор-4-(2-изобутирил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)бензонитрил |

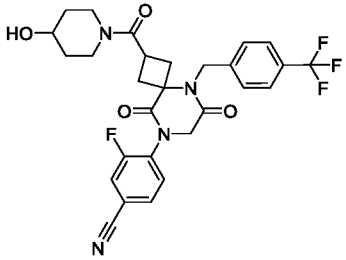
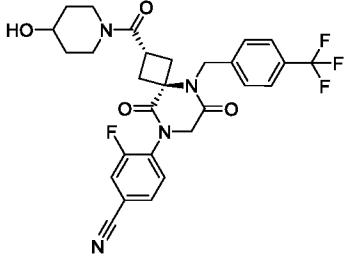
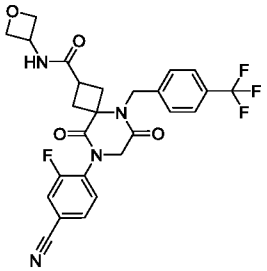
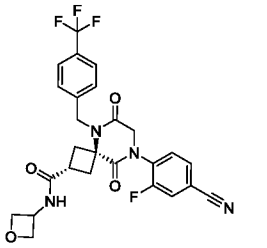
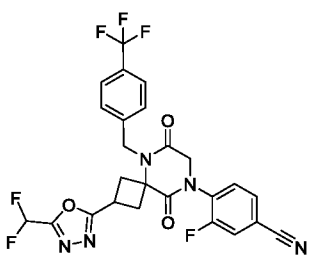
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 425 |    | 2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-<br>9-(4-(дифторметокси)фенил)-<br>2,6,9-<br>триазаспиро[4.5]декан-<br>7,10-дион                      |
| 426 |    | (R)-2-ацетил-6-(4-<br>хлорбензил)-9-(4-(<br>дифторметокси)фенил)-<br>2,6,9-<br>триазаспиро[4.5]декан-<br>7,10-дион              |
| 427 |   | 2-ацетил-6-(4-хлорбензил)-<br>9-(5-метоксипиридин-2-ил)-<br>2,6,9-<br>триазаспиро[4.5]декан-<br>7,10-дион                       |
| 428 |  | (R)-2-ацетил-6-(4-<br>хлорбензил)-9-(5-<br>метоксипиридин-2-ил)-<br>2,6,9-<br>триазаспиро[4.5]декан-<br>7,10-дион               |
| 429 |  | трет-бутил-8-(4-циано-2-<br>фторфенил)-6,9-диоксо-5-<br>(4-(трифторметил)бензил)-<br>5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-<br>2-карбоксилат |

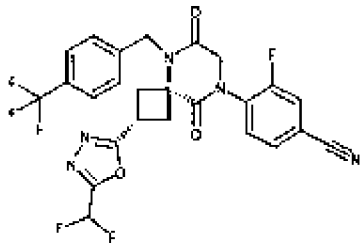
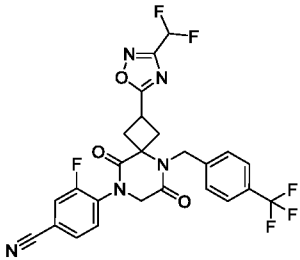
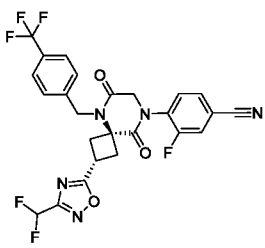
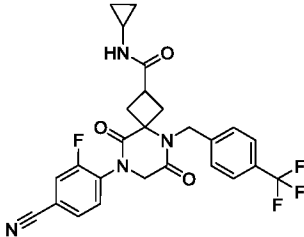
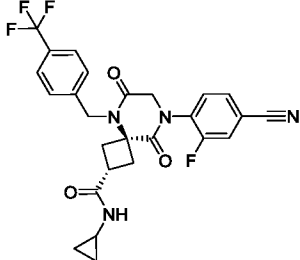
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 430 |    | 4-(2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил                    |
| 431 |    | 4-((2г,4г)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил            |
| 432 |   | 3-фтор-4-(2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил            |
| 433 |  | 3-фтор-4-((2г,4г)-2-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил    |
| 434 |  | 3-фтор-4-(2-(3-(1-гидроксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                           |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 435 |           | 3-фтор-4-((2,4,6-трифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |
| 436 |           | 3-фтор-4-(2-(5-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                      |
| 437 |           | 3-фтор-4-((2,4,6-трифторбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                                                              |
| 438 |           | 4-(2-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил      |
| 439 |           | 4-((2,4,6-трифторбензил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 440 |    | 3-фтор-4-(2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил         |
| 441 |    | 3-фтор-4-((2г,4г)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |
| 442 |   | 3-фтор-4-(2-(4-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                   |
| 443 |  | 3-фтор-4-((2г,4г)-2-(4-метилоксазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил           |
| 444 |  | 3-фтор-4-(2-(морфолин-4-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                   |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                       |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 445 |           | 3-фтор-4-((2г,4г)-2-(морфолин-4-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил          |
| 446 |           | 4-(2-(азетидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил                  |
| 447 |           | 4-((2г,4г)-2-(азетидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил          |
| 448 |           | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид         |
| 449 |           | (2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

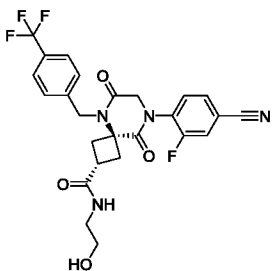
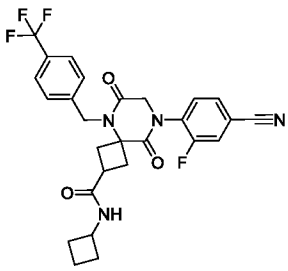
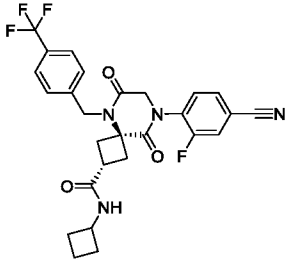
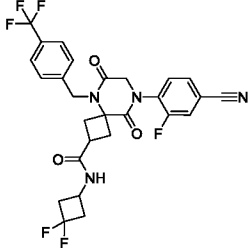
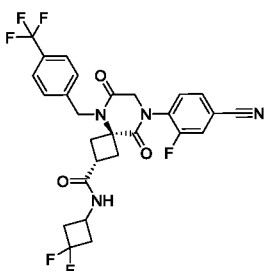
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 450 |    | 3-фтор-4-(2-(4-гидроксиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил           |
| 451 |    | 3-фтор-4-((2г,4г)-2-(4-гидроксиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил   |
| 452 |   | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид                |
| 453 |  | (2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид        |
| 454 |  | 4-(2-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиа́зол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |

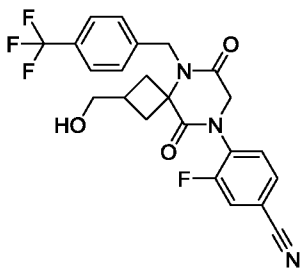
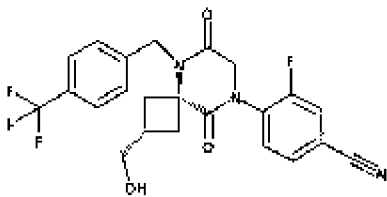
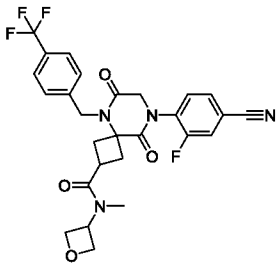
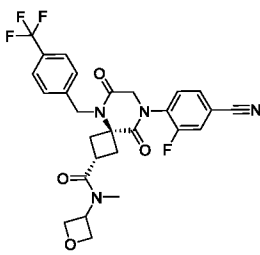
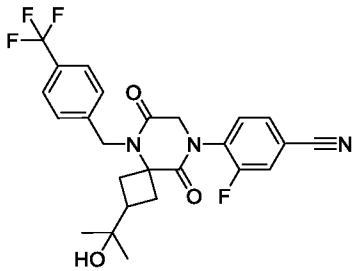
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 455 |    | 4-((2г,4г)-2-(5-(дифторметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |
| 456 |    | 4-(2-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил         |
| 457 |  | 4-((2г,4г)-2-(3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |
| 458 |  | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                          |
| 459 |  | (2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                  |

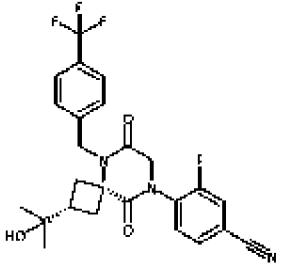
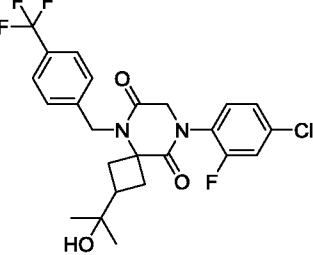
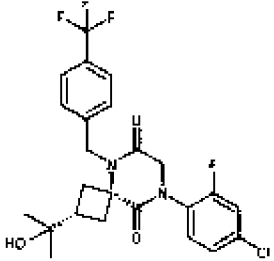
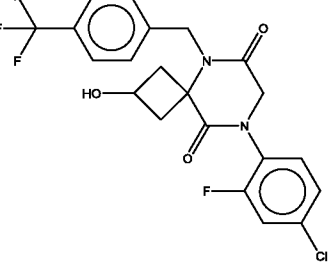
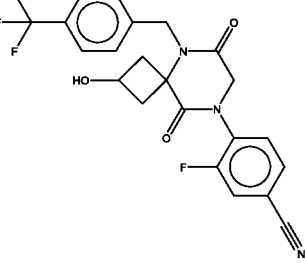


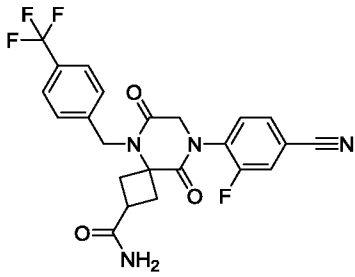
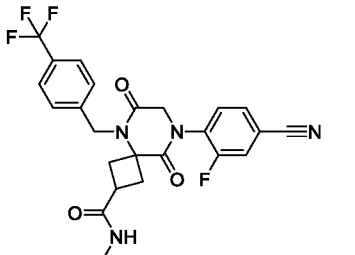
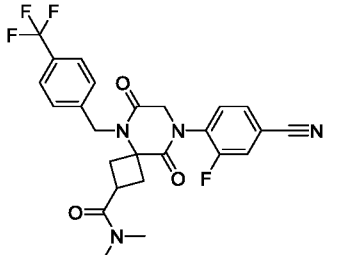
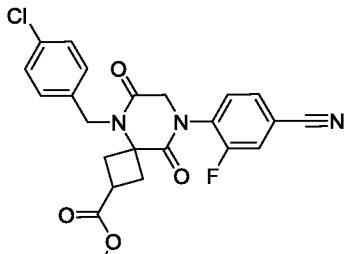
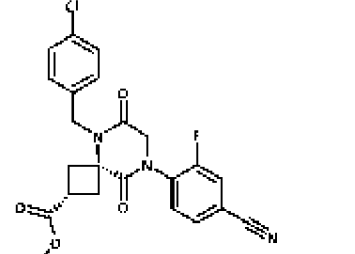
| №   | Структура | Наименование                                                                                                                                   |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 460 |           | (2r,4R)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 461 |           | (2r,4R)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 462 |           | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(3-гидроксициклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид                 |
| 463 |           | 1-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилмочевина                               |
| 464 |           | 1-((2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-ил)-3-метилмочевина                       |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                     |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 465 |           | 1-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-циклопропилмочевина            |
| 466 |           | 1-((2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-циклопропилмочевина    |
| 467 |           | 1-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)мочевина         |
| 468 |           | 1-((2r,4r)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)мочевина |
| 469 |           | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид          |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 470 |    | (2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид       |
| 471 |    | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклобутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид                     |
| 472 |  | (2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-циклобутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид             |
| 473 |  | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид         |
| 474 |  | (2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-(3,3-дифторциклобутил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 475 |    | 3-фтор-4-(2-(гидроксиметил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                           |
| 476 |    | 3-фтор-4-((2г,4г)-2-(гидроксиметил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                   |
| 477 |   | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид         |
| 478 |  | (2г,4г)-8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 479 |  | 3-фтор-4-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                   |

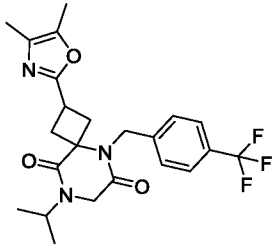
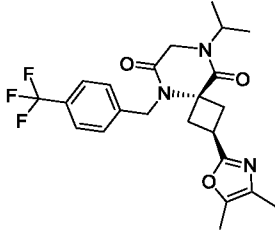
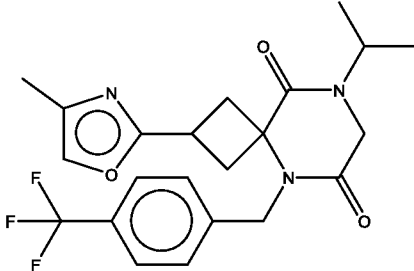
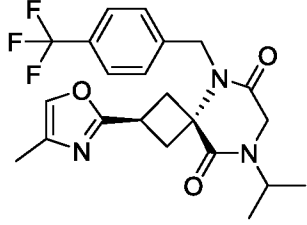
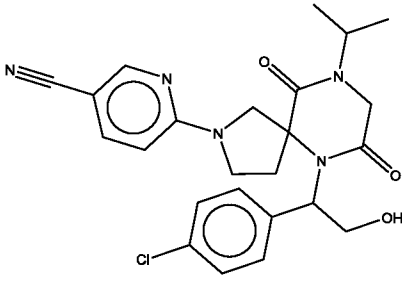
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 480 |    | 3-фтор-4-((2г,4г)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |
| 481 |    | 8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион               |
| 482 |   | (2г,4г)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион       |
| 483 |  | 8-(4-хлор-2-фторфенил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                              |
| 484 |  | 3-фтор-4-(2-гидрокси-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил                        |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 485 |    | 8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид             |
| 486 |    | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид     |
| 487 |   | 8-(4-циано-2-фторфенил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 488 |  | метил-5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат                 |
| 489 |  | метил-(2r,4r)-5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат         |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                             |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 490 |           | 5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                               |
| 491 |           | (2r,4r)-5-(4-хлорбензил)-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                       |
| 492 |           | 4-(5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил         |
| 493 |           | 4-((2r,4r)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксиперидин-1-карбонил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |
| 494 |           | 8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксиперидин-1-карбонил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион               |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                         |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 495 |           | (2r,4r)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-хлорбензил)-2-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 496 |           | 8-изопропил-2-(5-метилтиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                      |
| 497 |           | (2s,4s)-8-изопропил-2-(5-метилтиазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион              |
| 498 |           | 8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                     |
| 499 |           | (2r,4r)-8-изопропил-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид             |



| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 500 |    | 2-(4,5-диметилотсазол-2-ил)-8-изопропил-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 501 |    | (2г,4г)-2-(4,5-диметилотсазол-2-ил)-8-изопропил-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион  |
| 502 |   | 8-изопропил-2-(4-метилотсазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион              |
| 503 |  | (2г,4г)-8-изопропил-2-(4-метилотсазол-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион      |
| 504 |  | 6-(6-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                          |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 505 |           | 6-((R)-6-((R)-1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрил |
| 506 |           | 6-(4-хлорбензил)-2-(пиридин-2-ил)-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион                      |
| 507 |           | 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                                           |
| 508 |           | 3-фтор-4-(3-изопропил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил                                 |
| 509 |           | (R)-3-фтор-4-(3-изопропил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил                             |

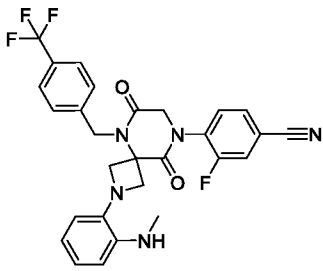
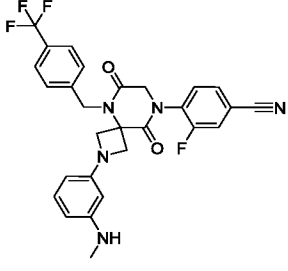
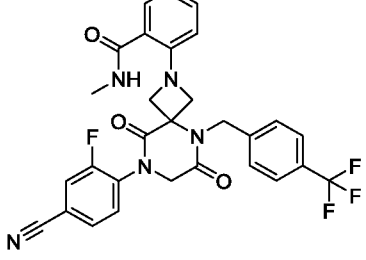
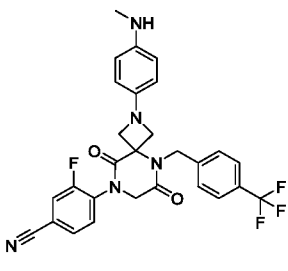
| №   | Структура | Наименование                                                                                        |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 510 |           | 4-(3-циклобутил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил              |
| 511 |           | (R)-4-(3-циклобутил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил          |
| 512 |           | 4-(3-(трет-бутоксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил     |
| 513 |           | (R)-4-(3-(трет-бутоксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрил |
| 514 |           | 3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил         |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                           |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 515 |           | (R)-3-фтор-4-(3-(гидроксиметил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)бензонитрил                        |
| 516 |           | 2-ацетил-8-(4-метилциклогексил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                        |
| 517 |           | 2-ацетил-8-((1s,4s)-4-метилциклогексил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                |
| 518 |           | 8-(3-цианоциклопентил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид         |
| 519 |           | 8-((1R,3R)-3-цианоциклопентил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                         |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 520 |           | 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)циклогексан-1-карбонитрил         |
| 521 |           | (1s,4s)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)циклогексан-1-карбонитрил |
| 522 |           | 9-имино-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6-он                       |
| 523 |           | (R)-9-имино-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6-он                   |
| 524 |           | 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил         |

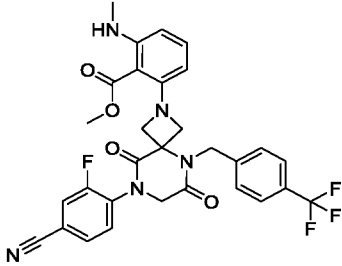
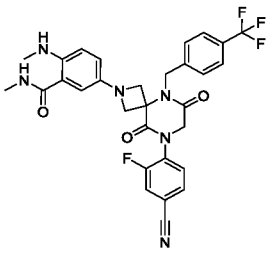
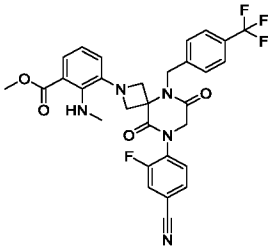
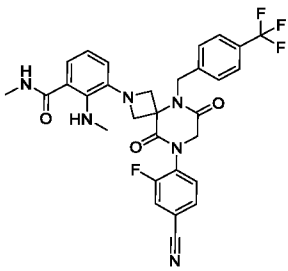
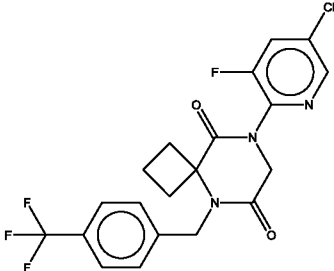
| №   | Структура | Наименование                                                                                                     |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 525 |           | (R)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрил |
| 526 |           | 2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион           |
| 527 |           | (R)-2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион       |
| 528 |           | 2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион           |
| 529 |           | 6-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-5-метилникотинонитрил        |

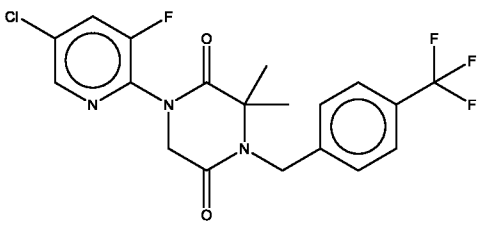
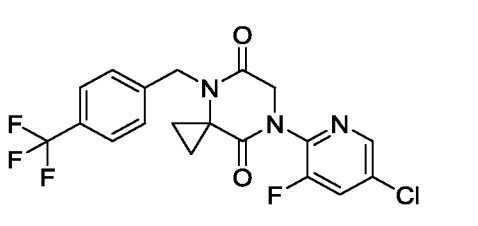
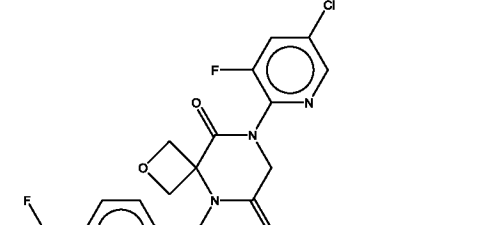
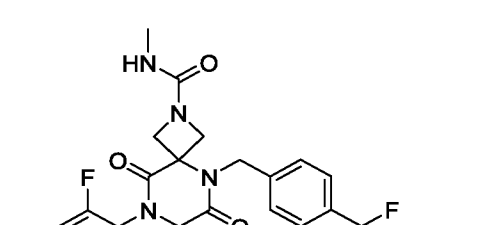
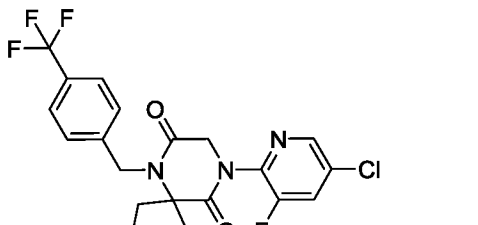


| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 535 |    | 3-фтор-4-(2-(2-(метиламино)фенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |
| 536 |    | 3-фтор-4-(2-(3-(метиламино)фенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |
| 537 |  | 2-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилбензамид   |
| 538 |  | 3-фтор-4-(2-(4-(метиламино)фенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрил |

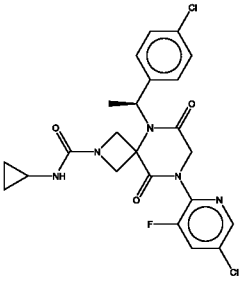
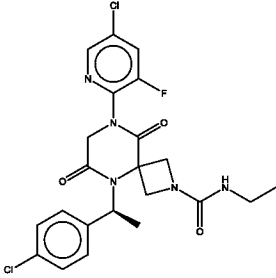
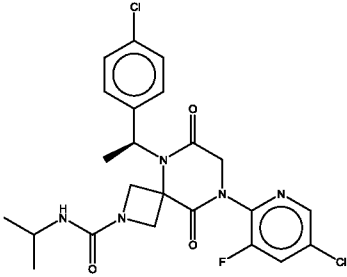
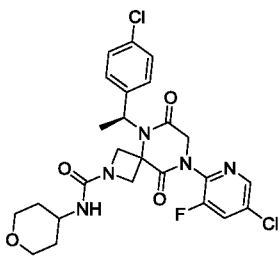


| №   | Структура | Наименование                                                                                                                      |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 539 |           | 3-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилбензамид                |
| 540 |           | 4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метилбензамид                |
| 541 |           | метил-4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(метиламино)бензоат    |
| 542 |           | 4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метил-2-(метиламино)бензамид |
| 543 |           | метил-4-(8-(5-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(метиламино)бензоат    |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 544 |    | метил-4-(8-(2-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-6-(метиламино)бензоат    |
| 545 |    | 5-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метил-2-(метиламино)бензамид |
| 546 |  | метил-4-(8-(3-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(метиламино)бензоат    |
| 547 |  | 3-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-N-метил-2-(метиламино)бензамид |
| 548 |  | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                                        |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 549 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,3-диметил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                                |
| 550 |    | 7-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-дион                            |
| 551 |   | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                     |
| 552 |  | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 553 |  | 9-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-6,9-дiazаспиро[4.5]декан-7,10-дион                    |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                       |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 554 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-изопропил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                         |
| 555 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-циклобутил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                        |
| 556 |           | (S)-2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион            |
| 557 |           | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 558 |           | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                 |

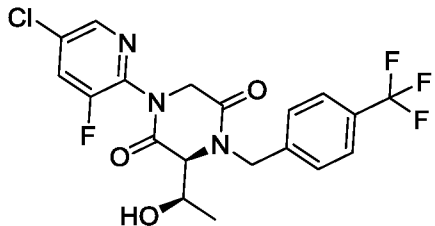
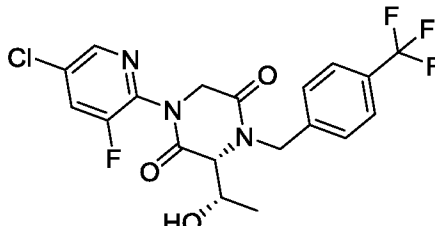
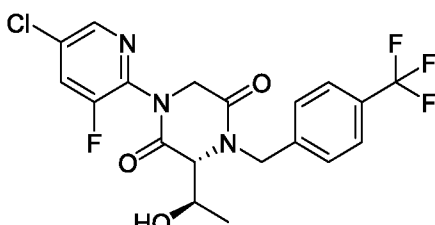
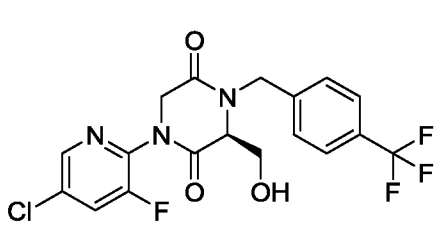
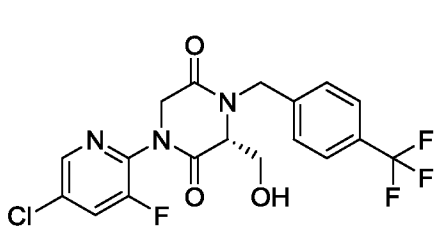
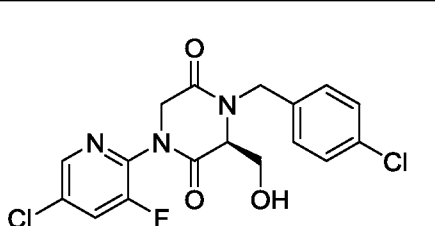
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 559 |    | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-циклопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                |
| 560 |    | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-этил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                       |
| 561 |  | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                  |
| 562 |  | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-6,9-диоксо-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

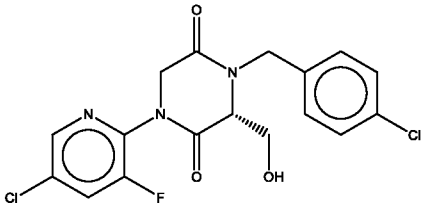
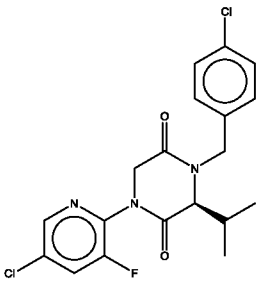
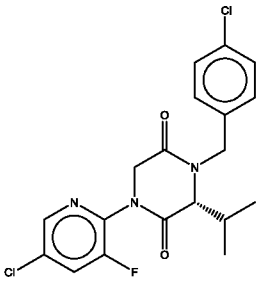
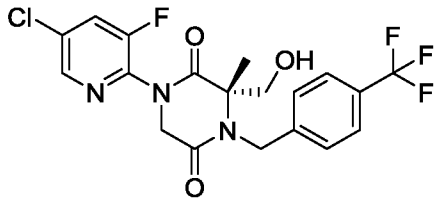
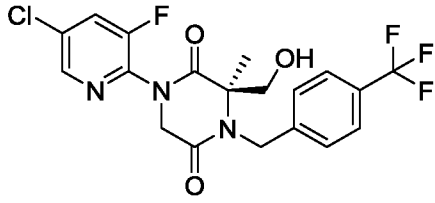
| №   | Структура | Наименование                                                                                                           |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 563 |           | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-N-метил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 564 |           | (S)-2-ацетил-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-8-(5-(дифторметил)-3-фторпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион       |
| 565 |           | (S)-2-ацетил-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-8-(3-фтор-5-(трифторметил)пиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион      |
| 566 |           | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-2-(2,2-дифторэтил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион      |
| 567 |           | метил-(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат   |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                  |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 568 |           | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегид               |
| 569 |           | 2,2-дифторэтил-(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)этил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат |
| 570 |           | (S)-2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион             |
| 571 |           | (S)-2-ацетил-8-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион             |
| 572 |           | 9-ацетил-4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1,4,9-триазаспиро[5,5]ундекан-2,5-дион                      |

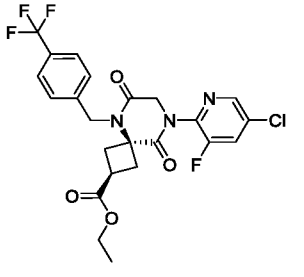
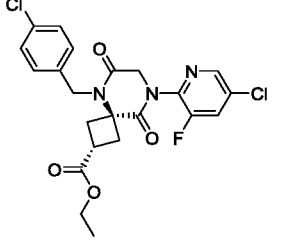
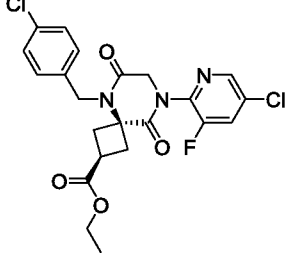
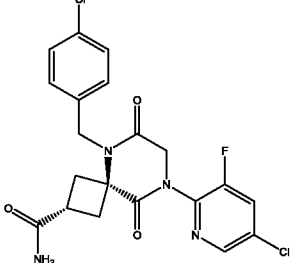
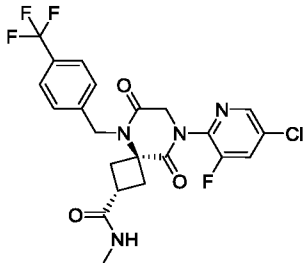
| №   | Структура | Наименование                                                                                          |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 573 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион  |
| 574 |           | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион     |
| 575 |           | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион               |
| 576 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3,3-диметилпиперазин-2,5-дион                          |
| 577 |           | 7-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-дион                      |
| 578 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((S)-1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |



| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 579 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((R)-1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 580 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((S)-1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 581 |   | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((R)-1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 582 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион      |
| 583 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион      |
| 584 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-2,5-дион                |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 585 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-2,5-дион                   |
| 586 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-изопропилпиперазин-2,5-дион                         |
| 587 |   | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-изопропилпиперазин-2,5-дион                         |
| 588 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 589 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

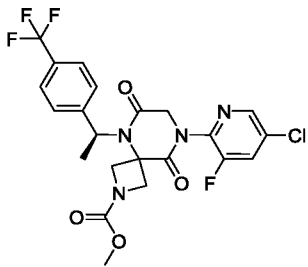
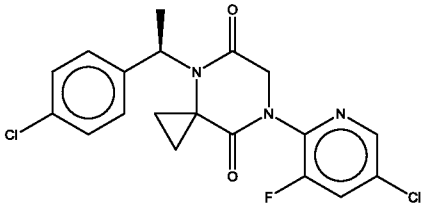
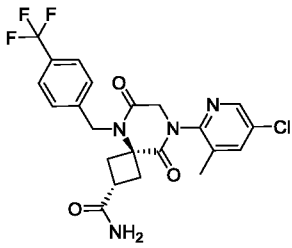
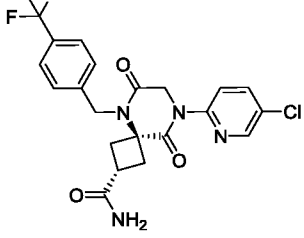
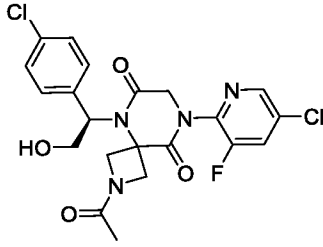
| №   | Структура | Наименование                                                                                                                     |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 590 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-изопропил-4-((S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-2,5-дион                            |
| 591 |           | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-изопропил-4-((S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-2,5-дион                            |
| 592 |           | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 593 |           | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2,2-дифторэтил)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион      |
| 594 |           | этил-(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат          |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 595 |    | этил-(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат    |
| 596 |    | этил-(2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат              |
| 597 |   | этил-(2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат              |
| 598 |  | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                   |
| 599 |  | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

| №   | Структура | Наименование                                                                                                                   |
|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 600 |           | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 601 |           | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид             |
| 602 |           | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид     |
| 603 |           | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 604 |           | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                       |

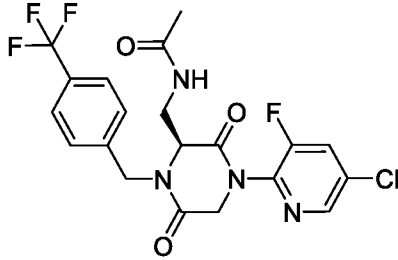
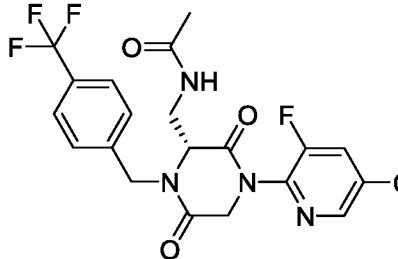
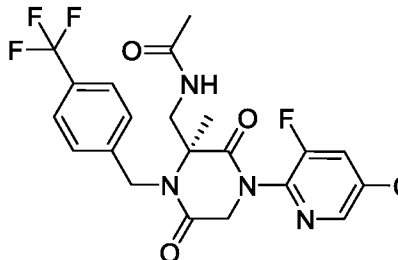
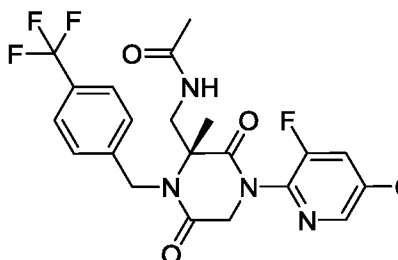
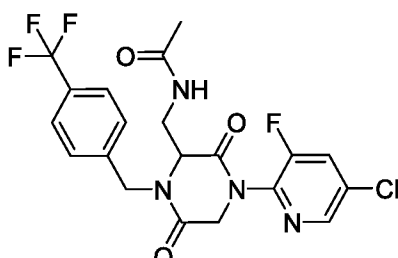
| №   | Структура | Наименование                                                                                                         |
|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 605 |           | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N-метил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид     |
| 606 |           | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 607 |           | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N-метил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид     |
| 608 |           | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 609 |           | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                      |

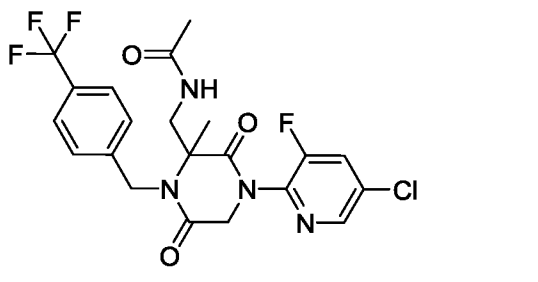
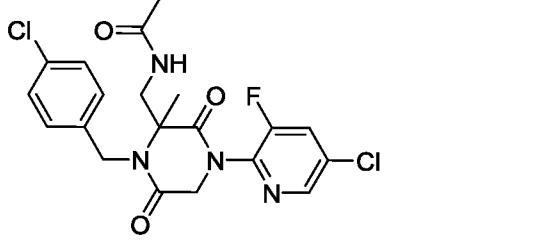
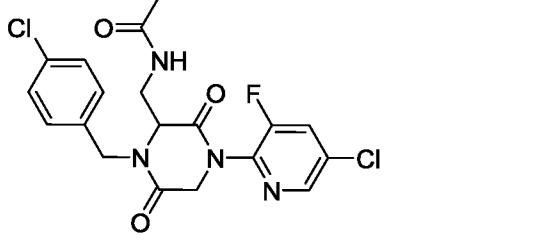
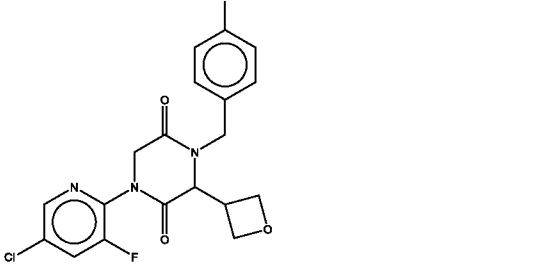
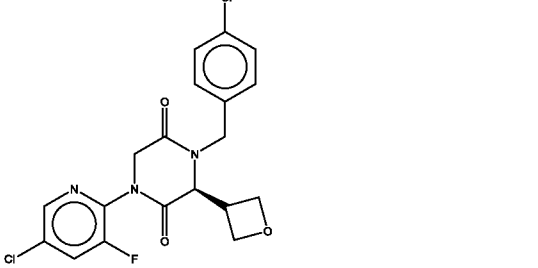
| №   | Структура | Наименование                                                                                              |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 610 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(2-(метилтио)этил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион           |
| 611 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион           |
| 612 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 613 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 614 |           | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(2-(метилсульфонил)этил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

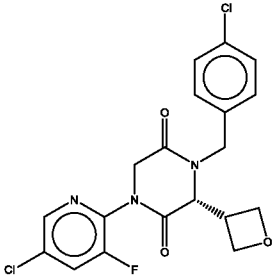
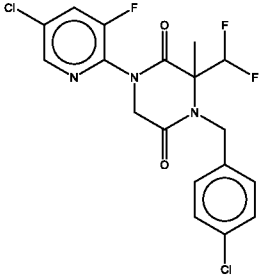
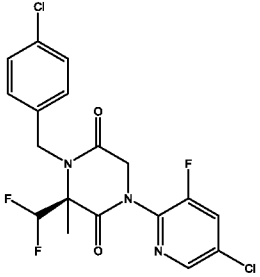
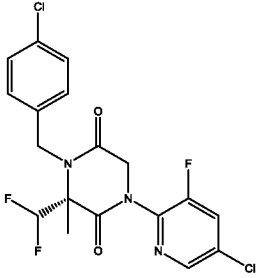
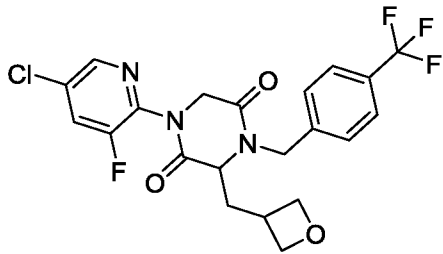
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 615 |    | метил-(S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат |
| 616 |    | (R)-7-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(1-(4-хлорфенил)этил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-дион                                    |
| 617 |   | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид            |
| 618 |  | (2r,4r)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                    |
| 619 |  | (R)-2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(1-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион             |

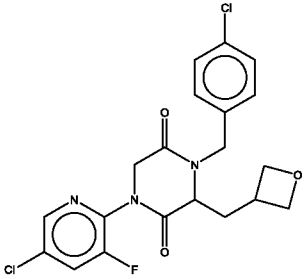
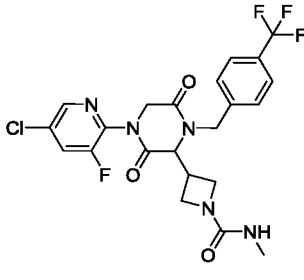
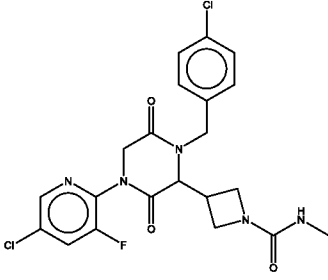
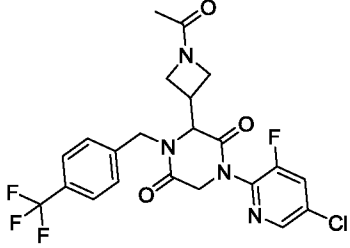
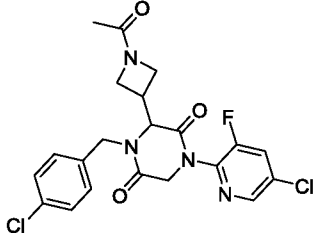


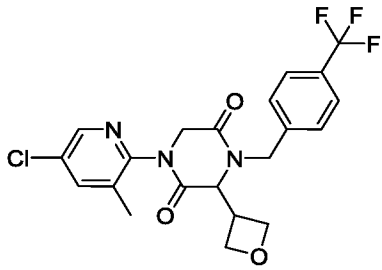
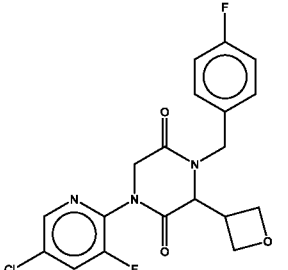
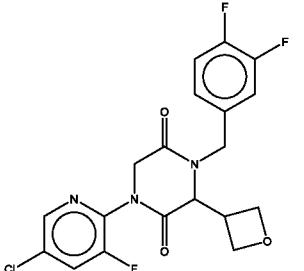
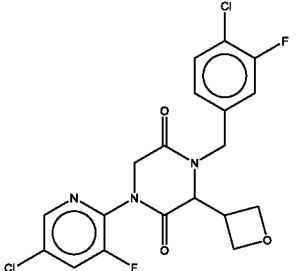
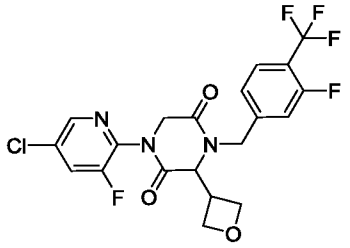
| №   | Структура | Наименование                                                                                                              |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 620 |           | (S)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбальдегид |
| 621 |           | (3S,6S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион              |
| 622 |           | (3R,6R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион              |
| 623 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                        |
| 624 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                                  |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 625 |    | (S)-N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид         |
| 626 |    | (R)-N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид         |
| 627 |   | (S)-N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид |
| 628 |  | (R)-N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид |
| 629 |  | N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид             |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 630 |    | N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамид |
| 631 |    | N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-2-метил-3,6-диоксопиперазин-2-ил)метил)ацетамид           |
| 632 |   | N-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)метил)ацетамид                   |
| 633 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                            |
| 634 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                        |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 635 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион            |
| 636 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(дифторметил)-3-метилпиперазин-2,5-дион         |
| 637 |   | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(дифторметил)-3-метилпиперазин-2,5-дион     |
| 638 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(дифторметил)-3-метилпиперазин-2,5-дион     |
| 639 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-илметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

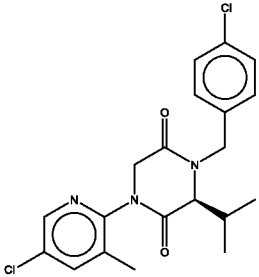
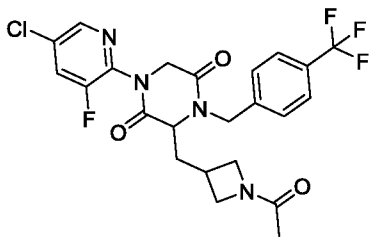
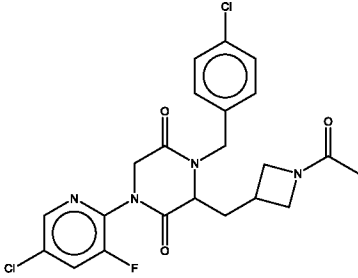
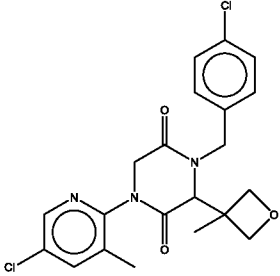
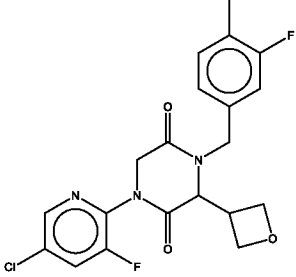
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 640 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-илметил)пиперазин-2,5-дион                              |
| 641 |    | 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)-N-метилазетидин-1-карбоксамид |
| 642 |  | 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)-N-метилазетидин-1-карбоксамид           |
| 643 |  | 3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                |
| 644 |  | 3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)пиперазин-2,5-дион                          |

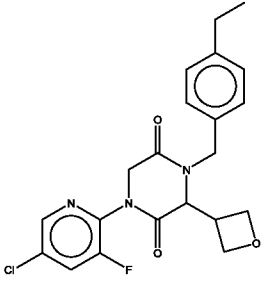
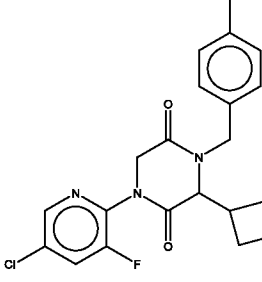
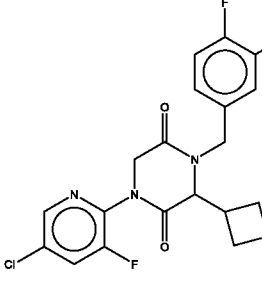
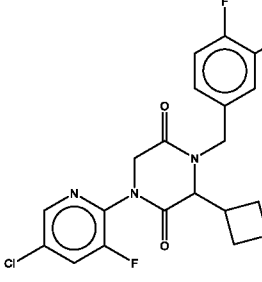
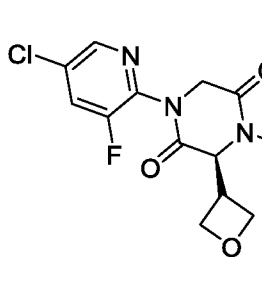
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 645 |    | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион       |
| 646 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                  |
| 647 |   | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион              |
| 648 |  | 4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион           |
| 649 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |

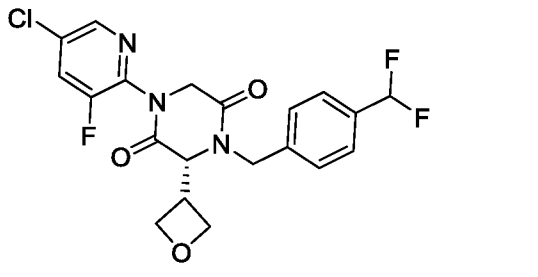
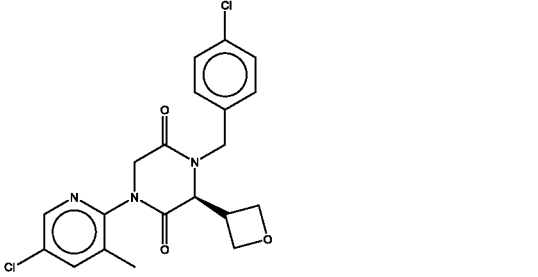
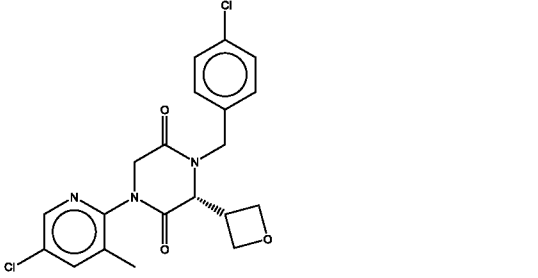
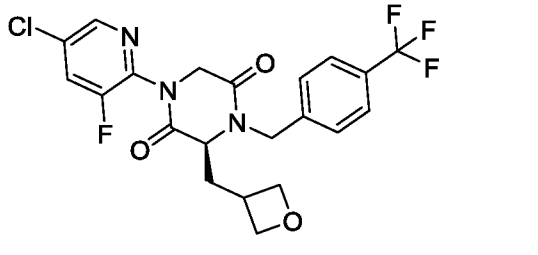
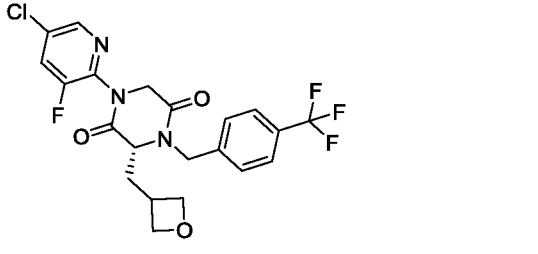
| №   | Структура | Наименование                                                                                          |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 650 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион            |
| 651 |           | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-илметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 652 |           | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион   |
| 653 |           | 3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 654 |           | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                    |

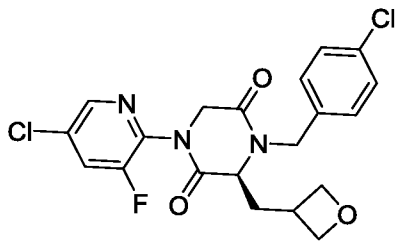
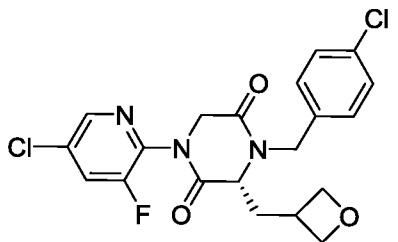
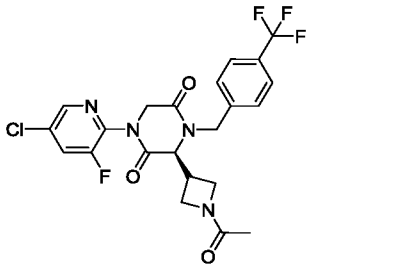
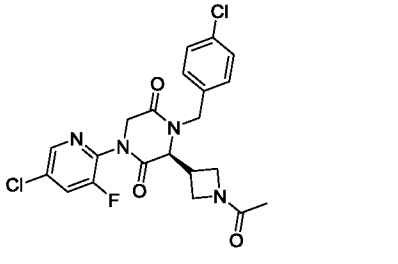
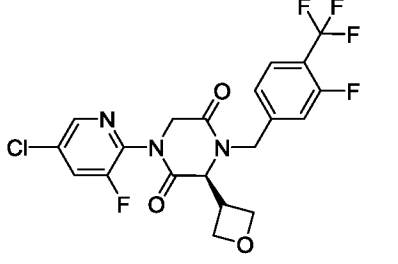
| №   | Структура | Наименование                                                                                            |
|-----|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 655 |           | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-илметил)пиперазин-2,5-дион                 |
| 656 |           | 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)пропанамид |
| 657 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(дифторметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион      |
| 658 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(дифторметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион  |
| 659 |           | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(дифторметил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион  |

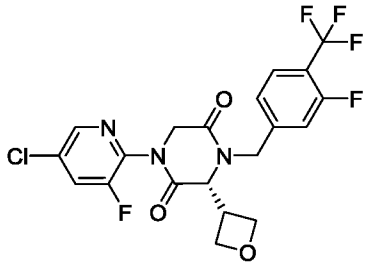
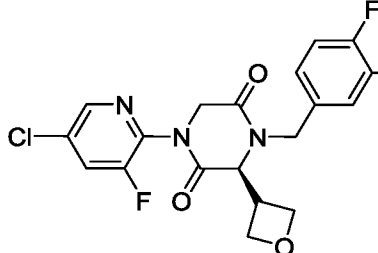
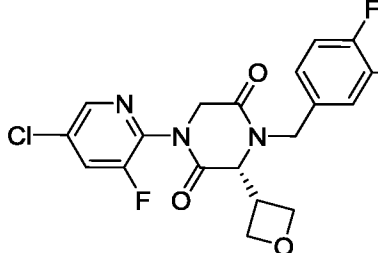
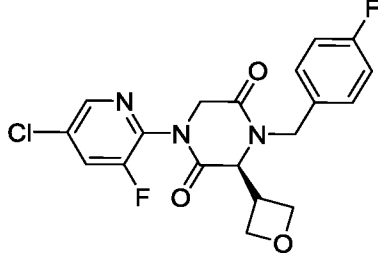
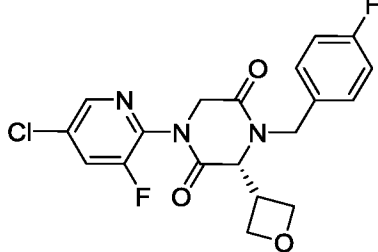


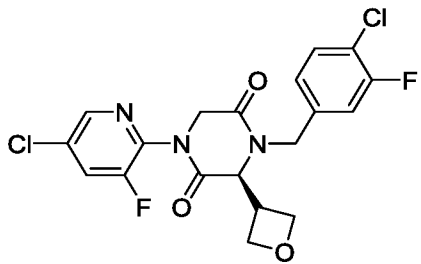
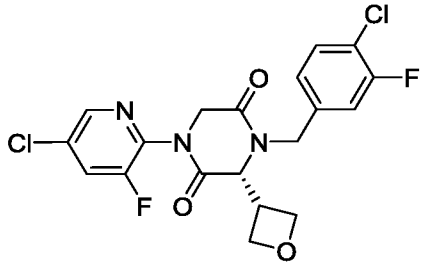
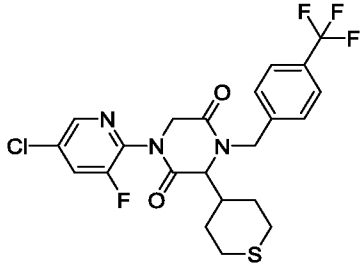
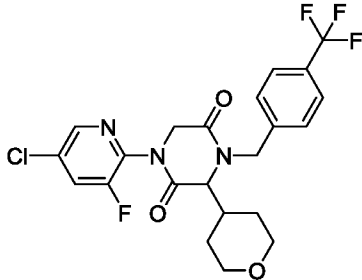
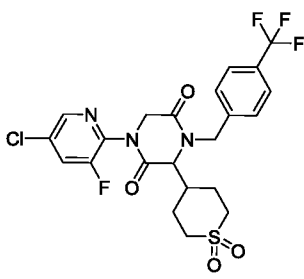
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 660 |    | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-изопропилпиперазин-2,5-дион                           |
| 661 |    | 3-((1-ацетилазетидин-3-ил)метил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 662 |   | 3-((1-ацетилазетидин-3-ил)метил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)пиперазин-2,5-дион           |
| 663 |  | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                   |
| 664 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                   |

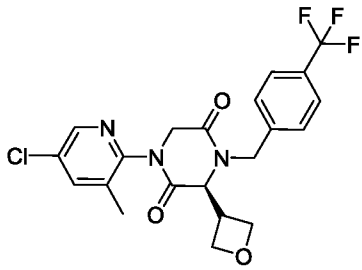
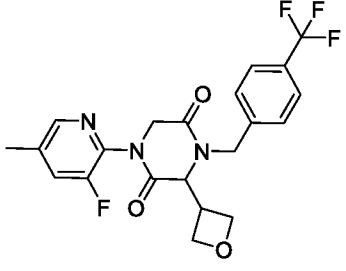
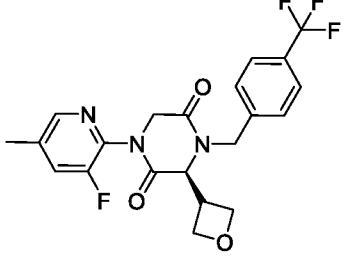
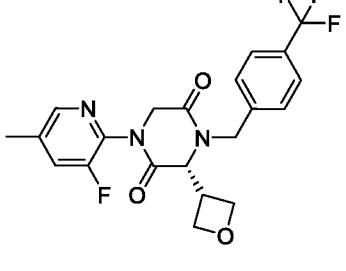
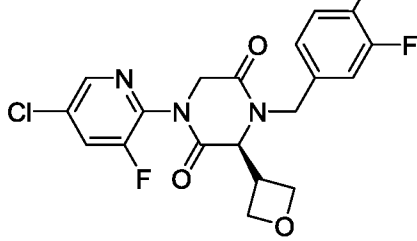
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 665 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-этилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион             |
| 666 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион            |
| 667 |   | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 668 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион      |
| 669 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(диформетил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |

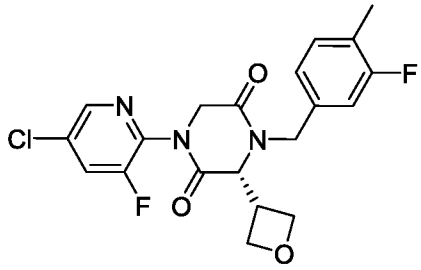
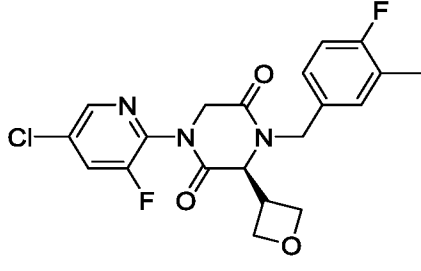
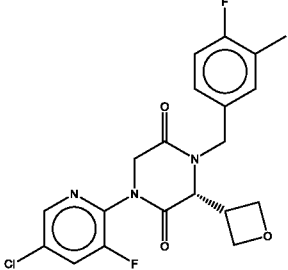
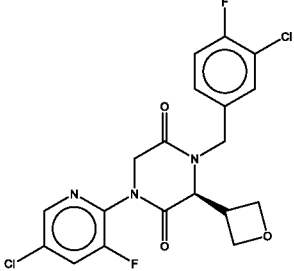
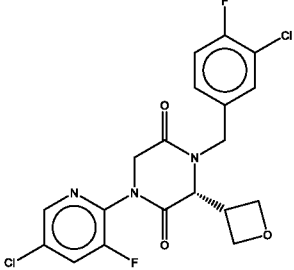
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 670 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион       |
| 671 |    | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион               |
| 672 |   | (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион               |
| 673 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-илметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 674 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-илметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                             |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 675 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-илметил)пиперазин-2,5-дион               |
| 676 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-илметил)пиперазин-2,5-дион               |
| 677 |   | (S)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 678 |  | (S)-3-(1-ацетилазетидин-3-ил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)пиперазин-2,5-дион           |
| 679 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион   |

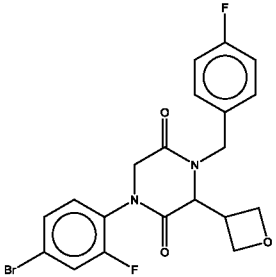
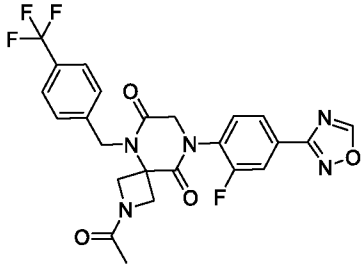
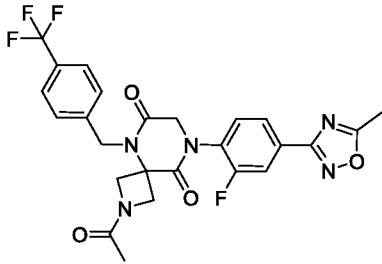
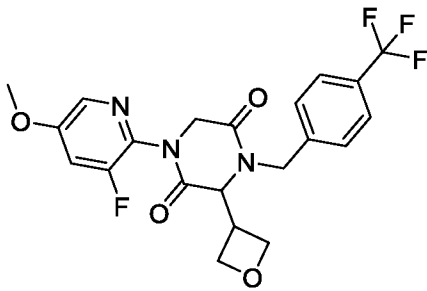
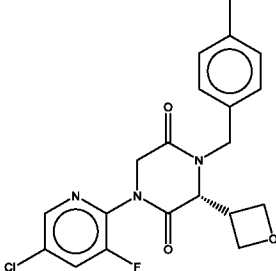
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 680 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-(трифторметил)бензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 681 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион              |
| 682 |   | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион              |
| 683 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                  |
| 684 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                  |

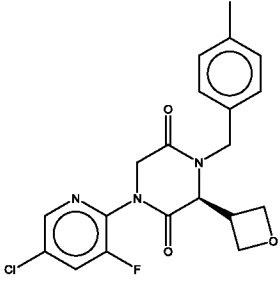
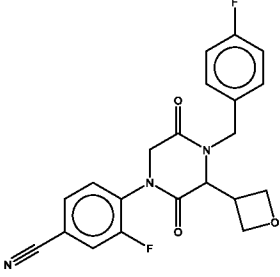
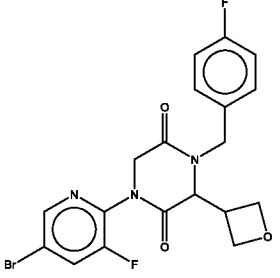
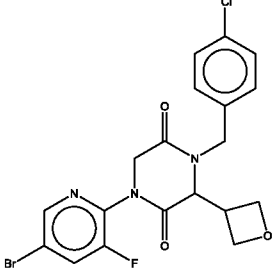
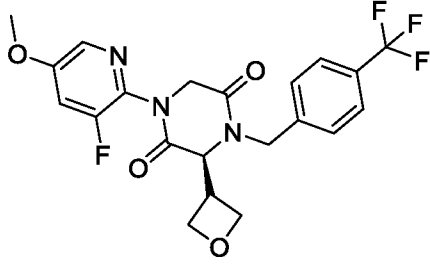
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 685 |    | (S)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                           |
| 686 |    | (R)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                           |
| 687 |   | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион             |
| 688 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                |
| 689 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

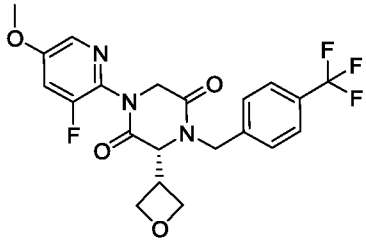
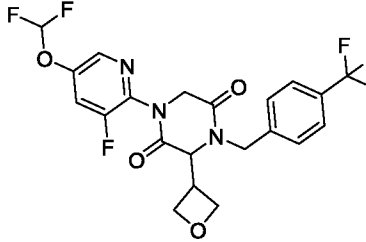
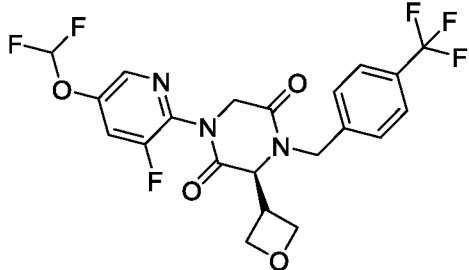
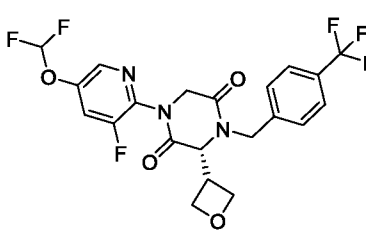
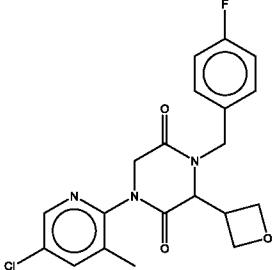
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 690 |    | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 691 |    | 1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 692 |   | (S)-1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 693 |  | (R)-1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 694 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион    |

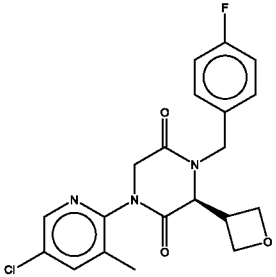
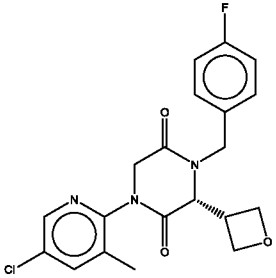
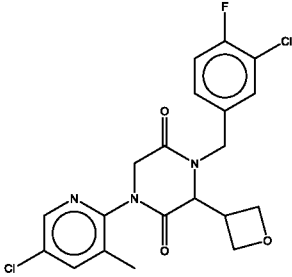
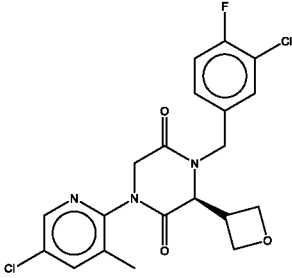
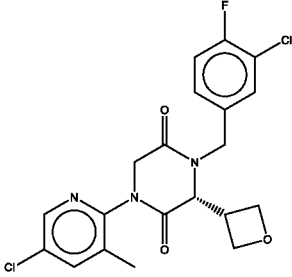
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 695 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 696 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 697 |   | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 698 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион  |
| 699 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион  |

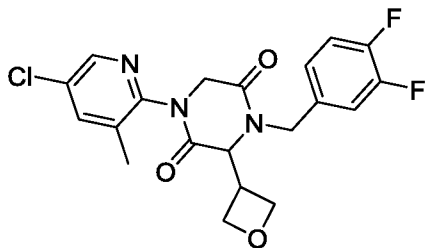
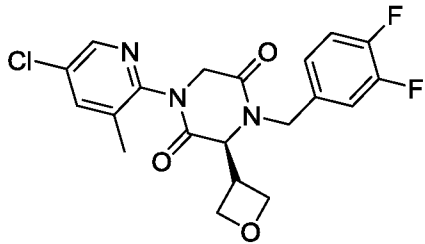
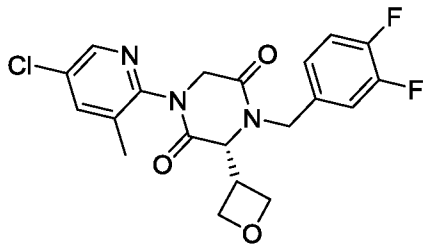
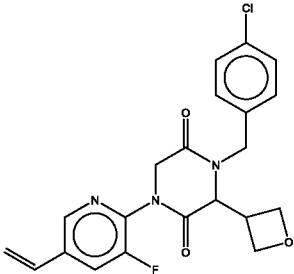
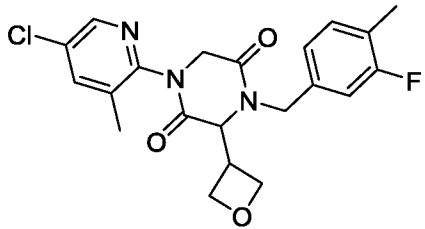
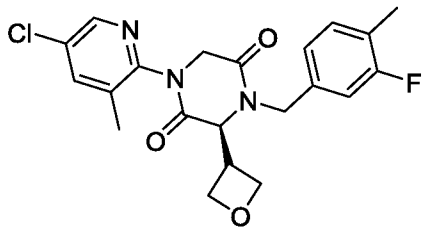


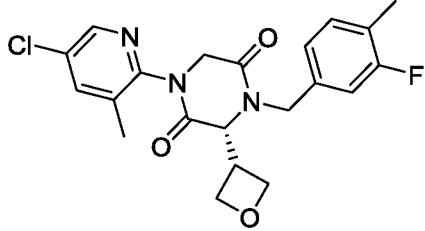
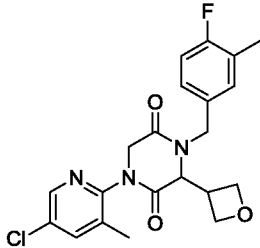
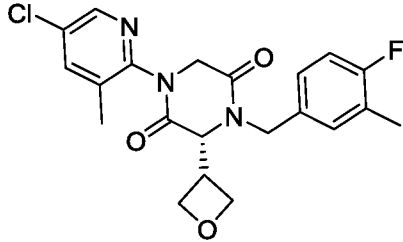
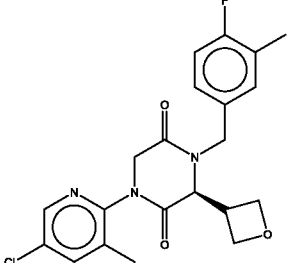
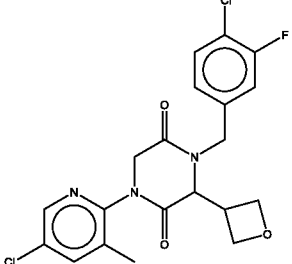
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 700 |    | 1-(4-бром-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                                                 |
| 701 |    | 2-ацетил-8-(2-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион         |
| 702 |  | 2-ацетил-8-(2-фтор-4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 703 |  | 1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                             |
| 704 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                                     |

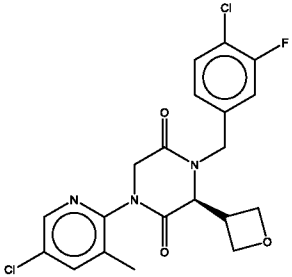
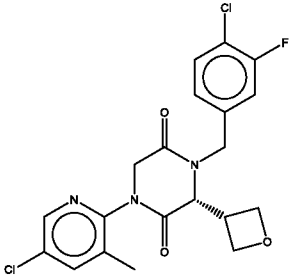
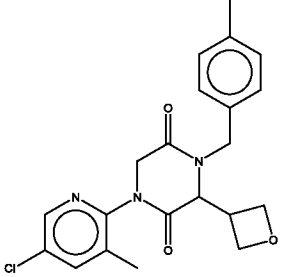
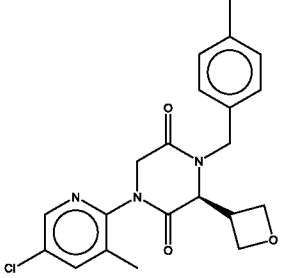
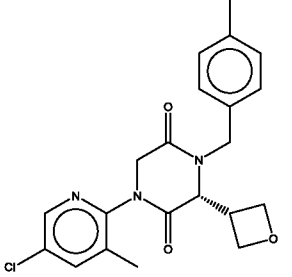
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 705 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион             |
| 706 |    | 3-фтор-4-(4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)-2,5-диоксопиперазин-1-ил)бензонитрил                   |
| 707 |   | 1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                  |
| 708 |  | 1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                  |
| 709 |  | (S)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 710 |    | (R)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион         |
| 711 |    | 1-(5-(дифторметокси)-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 712 |   | (S)-1-(5-(дифторметокси)-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 713 |  | (R)-1-(5-(дифторметокси)-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 714 |  | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                         |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 715 |    | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион        |
| 716 |    | (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион        |
| 717 |   | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 718 |  | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 719 |  | (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |

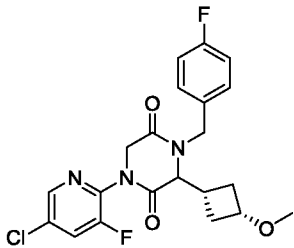
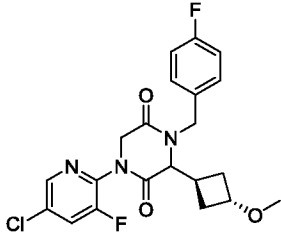
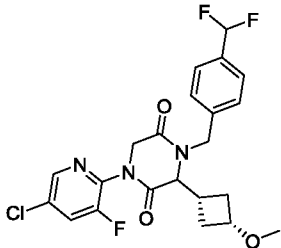
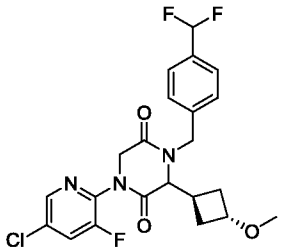
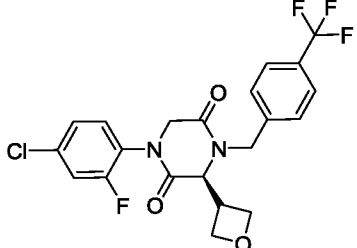
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 720 |    | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион         |
| 721 |    | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 722 |   | (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3,4-дифторбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 723 |  | 4-(4-хлорбензил)-1-(3-фтор-5-винилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион             |
| 724 |  | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 725 |  | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |

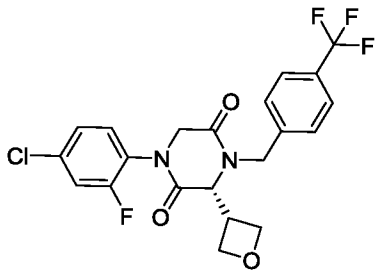
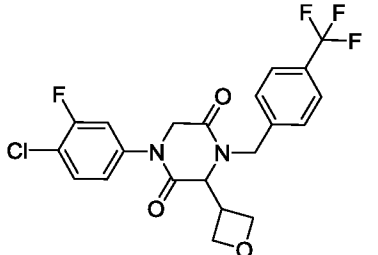
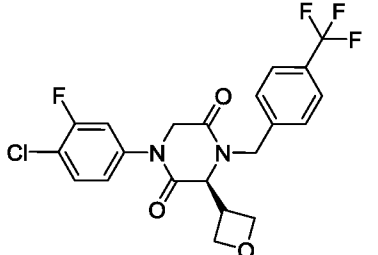
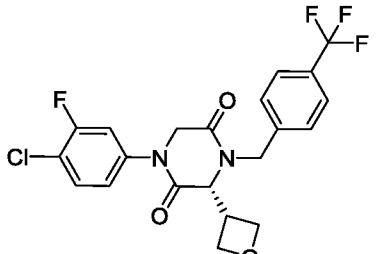
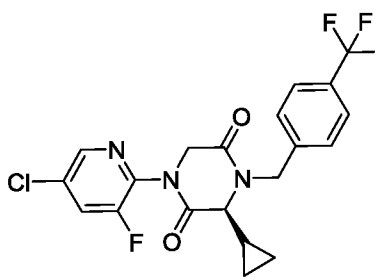
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 726 |    | (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 727 |    | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 728 |   | (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 729 |  | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-фтор-3-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 730 |  | 4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион      |

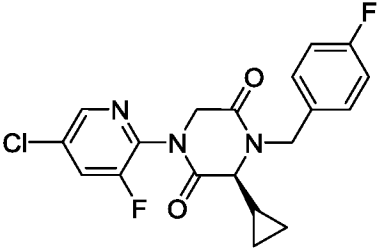
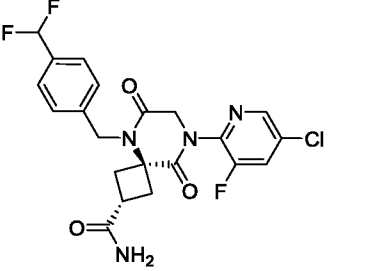
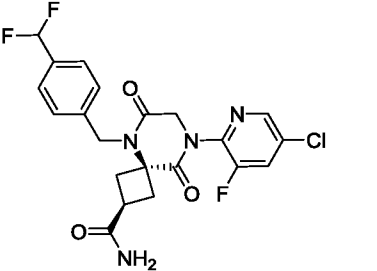
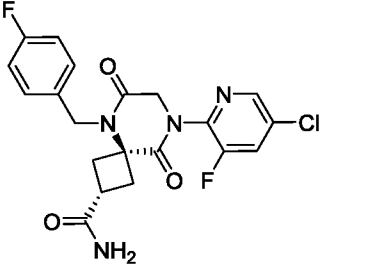
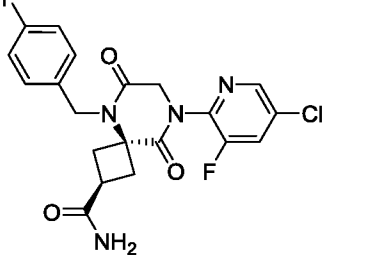
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 731 |    | (S)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 732 |    | (R)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 733 |   | 1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион           |
| 734 |  | (S)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион       |
| 735 |  | (R)-1-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион       |

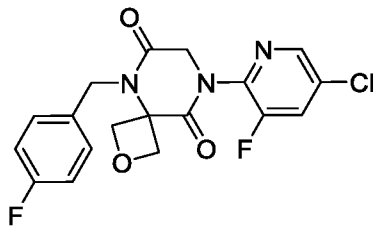
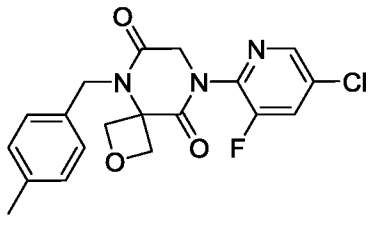
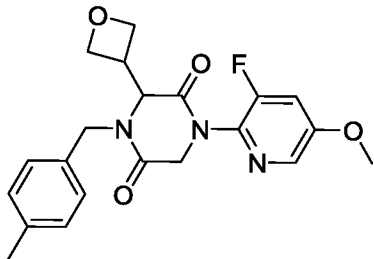
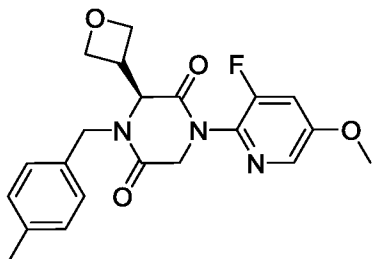
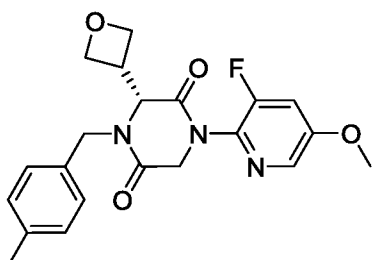
| №   | Структура | Наименование                                                                                                |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 736 |           | 5-фтор-6-(3-(оксетан-3-ил)-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)никотинонитрил               |
| 737 |           | 1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион  |
| 738 |           | 1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион  |
| 739 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3s)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 740 |           | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион         |



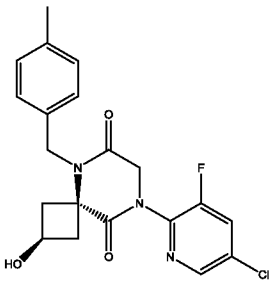
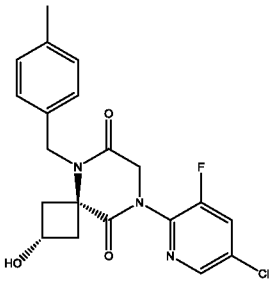
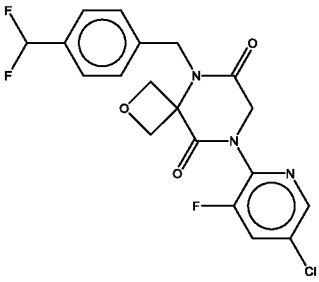
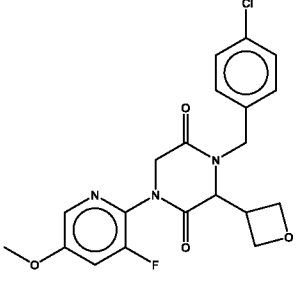
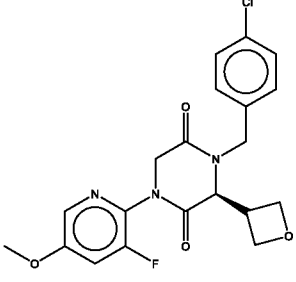
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 741 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион          |
| 742 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион          |
| 743 |   | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-((1s,3s)-3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |
| 744 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-((1r,3r)-3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |
| 745 |  | (S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                  |

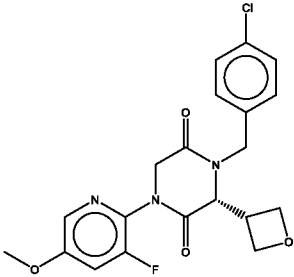
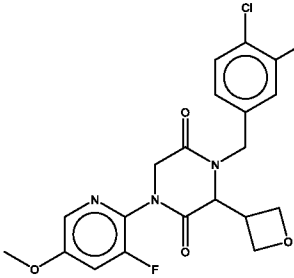
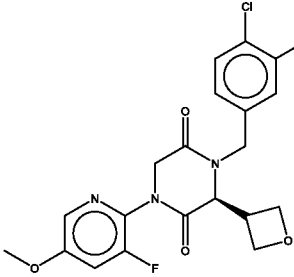
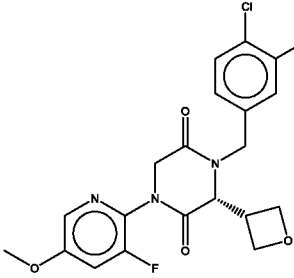
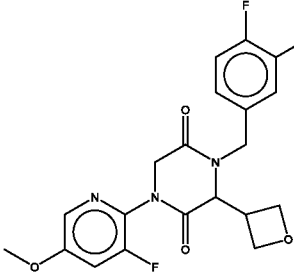
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 746 |    | (R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 747 |    | 1-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион         |
| 748 |   | (S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 749 |  | (R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 750 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-циклопропил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

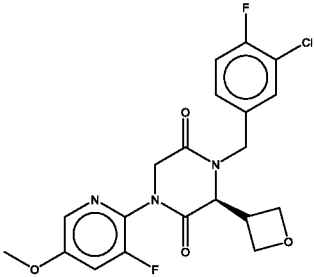
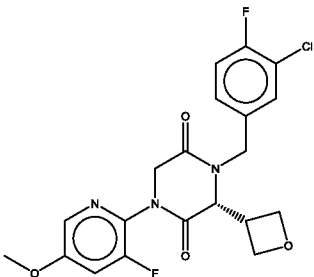
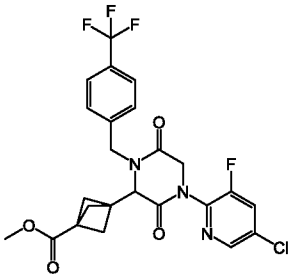
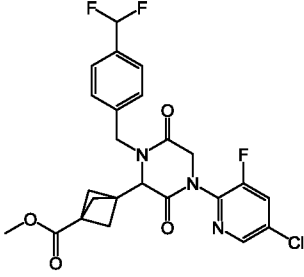
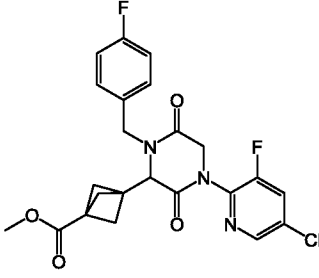
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 751 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-циклопропил-4-(4-фторбензил)пиперазин-2,5-дион                                |
| 752 |    | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 753 |   | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 754 |  | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид          |
| 755 |  | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид          |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 756 |    | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-окса-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион   |
| 757 |    | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-метилбензил)-2-окса-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион  |
| 758 |   | 1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 759 |  | (S)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 760 |  | (R)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-4-(4-метилбензил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |

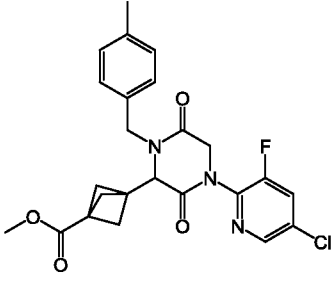
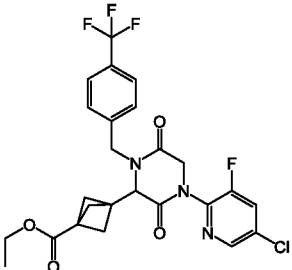
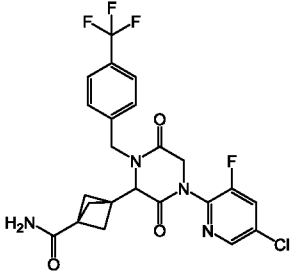
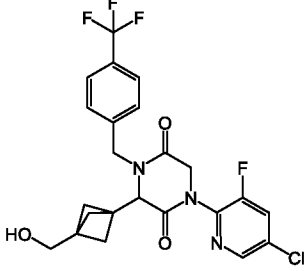
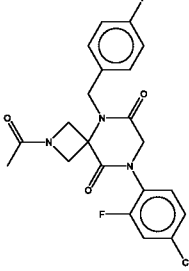
| №   | Структура | Наименование                                                                                        |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 761 |           | 4-(3-фтор-4-метилбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион        |
| 762 |           | (S)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион    |
| 763 |           | (R)-4-(3-фтор-4-метилбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион    |
| 764 |           | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион         |
| 765 |           | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 766 |    | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-метилбензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 767 |    | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-метилбензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 768 |   | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-2-окса-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион     |
| 769 |  | 4-(4-хлорбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                 |
| 770 |  | (S)-4-(4-хлорбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион             |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 771 |    | (R)-4-(4-хлорбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион        |
| 772 |    | 4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 773 |   | (S)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 774 |  | (R)-4-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 775 |  | 4-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион     |

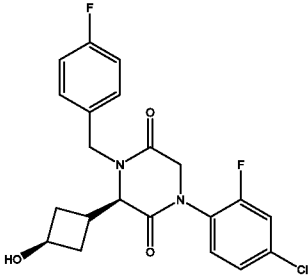
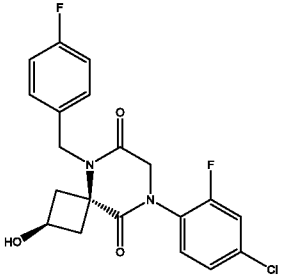
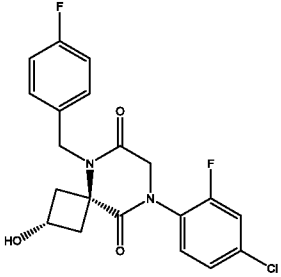
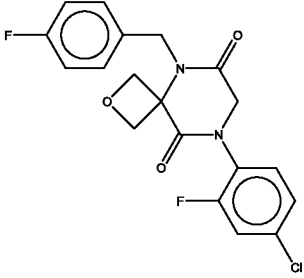
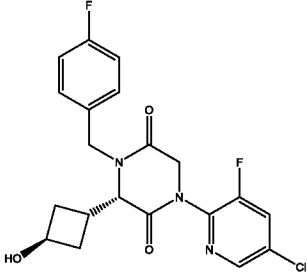
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 776 |    | (S)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                               |
| 777 |    | (R)-4-(3-хлор-4-фторбензил)-1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)пиперазин-2,5-дион                               |
| 778 |   | метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат |
| 779 |  | метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-(дифторметил)бензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат  |
| 780 |  | метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат           |

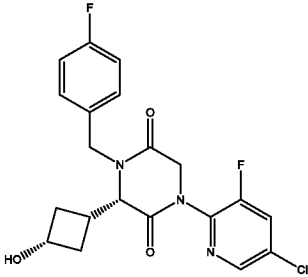
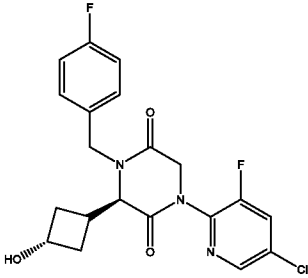
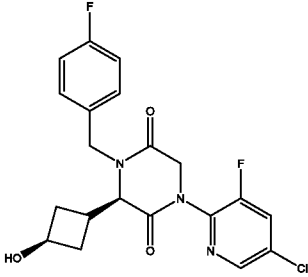
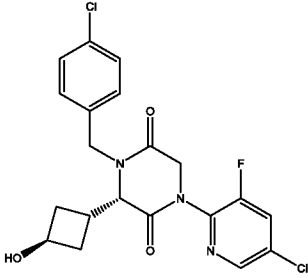
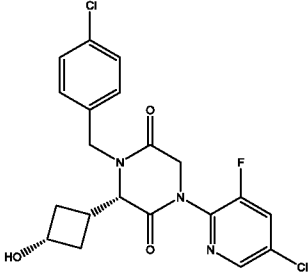


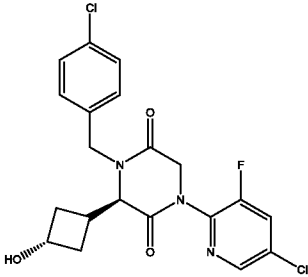
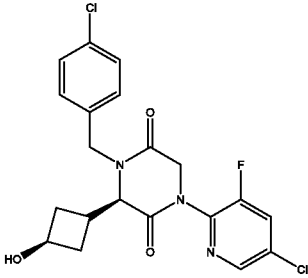
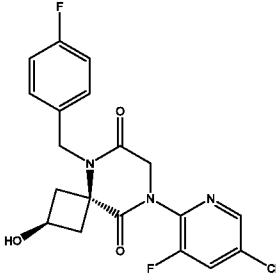
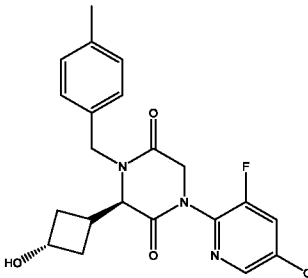
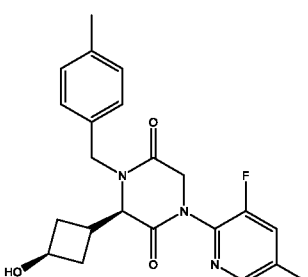
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 781 |    | метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-метилбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат         |
| 782 |    | этил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат |
| 783 |  | 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид      |
| 784 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион    |
| 785 |  | 2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                                        |

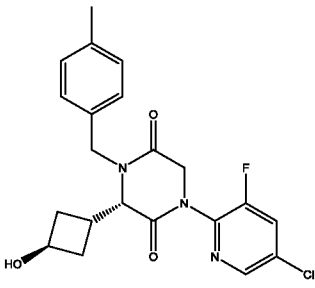
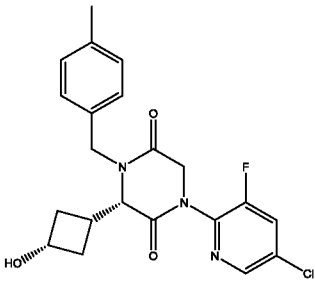
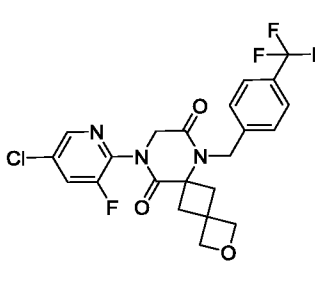
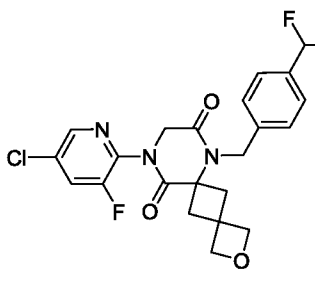
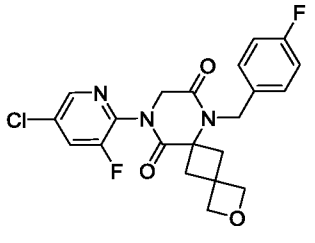
| №   | Структура | Наименование                                                                                                           |
|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 786 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион        |
| 787 |           | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион        |
| 788 |           | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион        |
| 789 |           | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион        |
| 790 |           | 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-(дифторметил)бензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид |

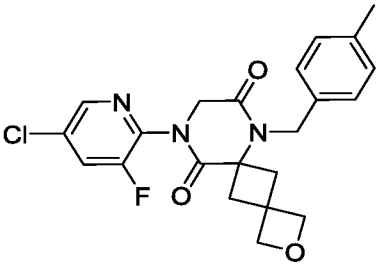
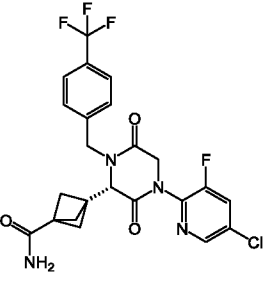
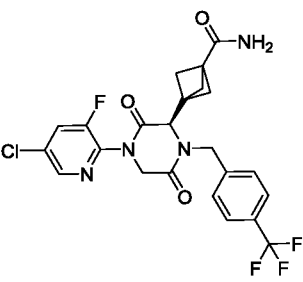
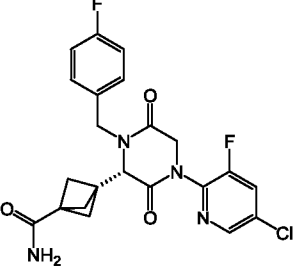
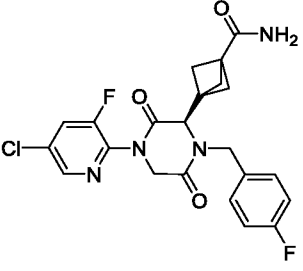
| №   | Структура | Наименование                                                                                                    |
|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 791 |           | 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-фторбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксами́д  |
| 792 |           | 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-метилбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксами́д |
| 793 |           | (S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион                  |
| 794 |           | (R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион                  |
| 795 |           | (S)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион                  |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 796 |    | (R)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-((1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион        |
| 797 |    | (2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 798 |   | (2 $\alpha$ ,4 $\alpha$ )-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион          |
| 799 |  | 8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-окса-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                                        |
| 800 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ )-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |

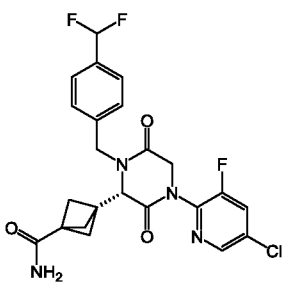
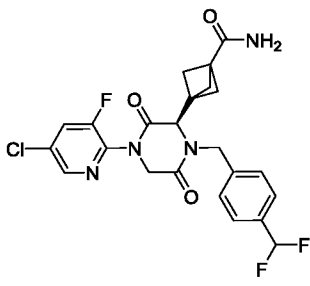
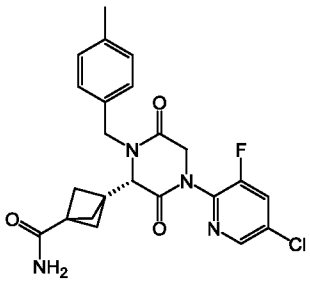
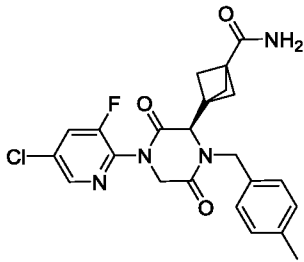
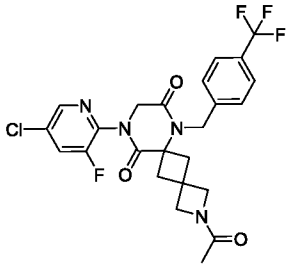
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 801 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |
| 802 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |
| 803 |   | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |
| 804 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |
| 805 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |

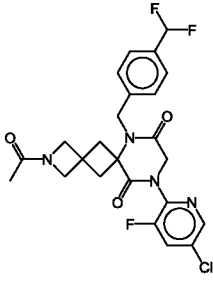
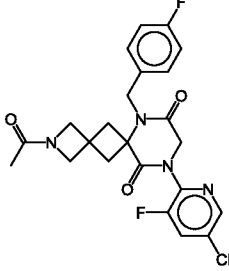
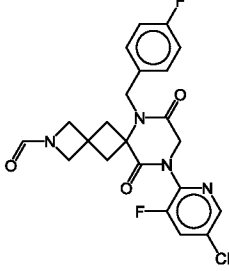
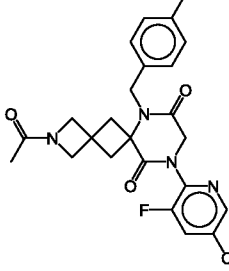
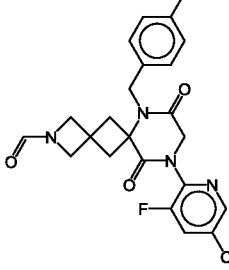
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 806 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион  |
| 807 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион  |
| 808 |   | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион    |
| 809 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион |
| 810 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион |

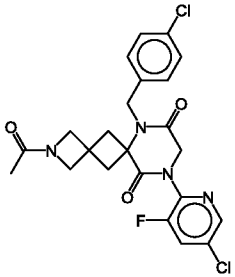
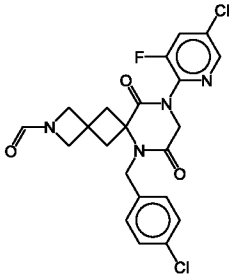
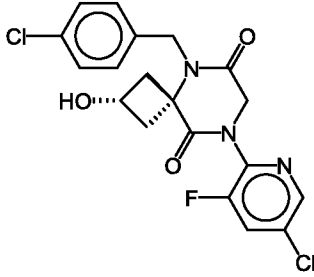
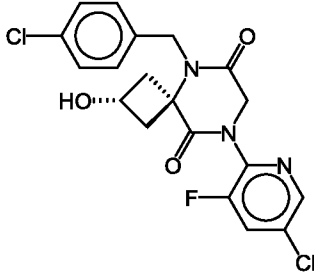
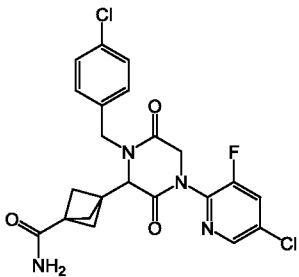
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 811 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1s,3R)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион          |
| 812 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1r,3S)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион          |
| 813 |   | 10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-(трифторметил)бензил)-2-окса-7,10-диазадиспиро[3.1.56.14]до декан-8,11-дион |
| 814 |  | 10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-(дифторметил)бензил)-2-окса-7,10-диазадиспиро[3.1.56.14]до декан-8,11-дион  |
| 815 |  | 10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-фторбензил)-2-окса-7,10-диазадиспиро[3.1.56.14]до декан-8,11-дион           |

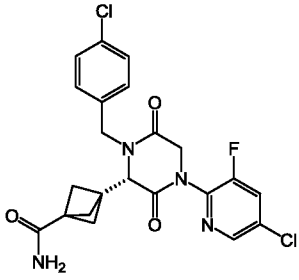
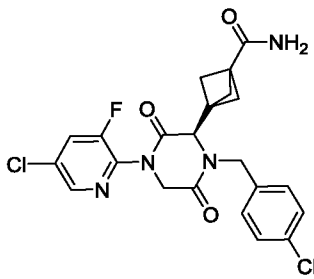
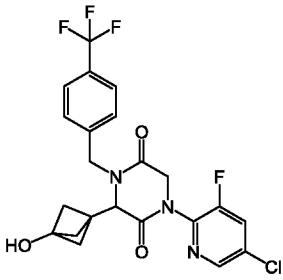
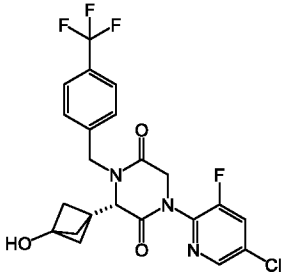
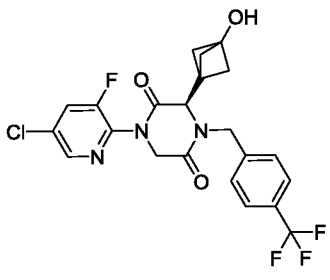
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 816 |    | 10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-метилбензил)-2-окса-7,10-диазадиспиро[3.1.5.6.14]декан-8,11-дион                        |
| 817 |    | (S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид |
| 818 |  | (R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид |
| 819 |  | (S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-фторбензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид           |
| 820 |  | (R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-фторбензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид           |

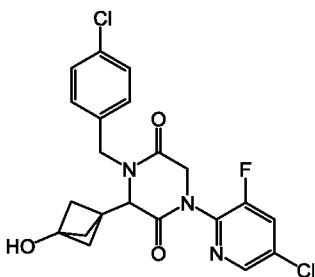
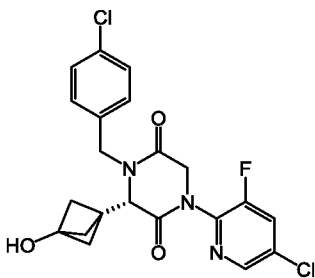
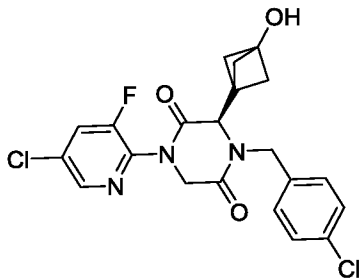
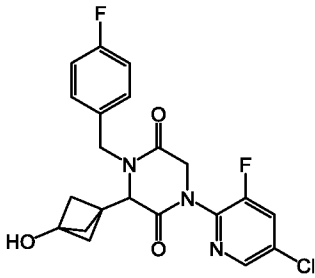
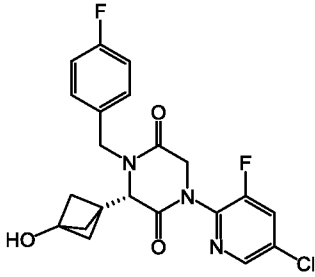


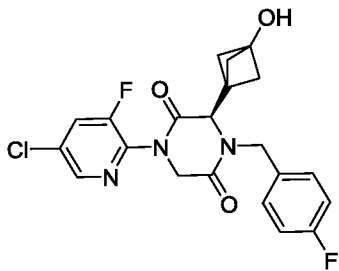
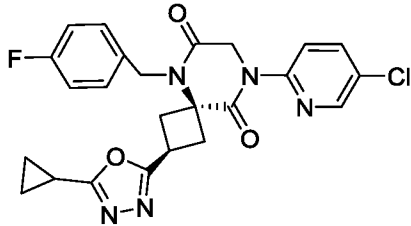
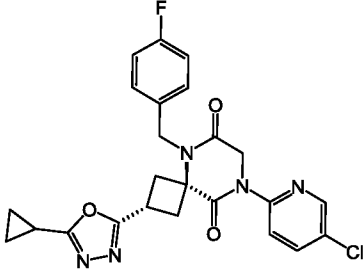
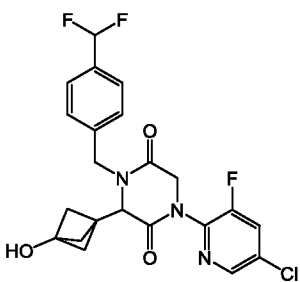
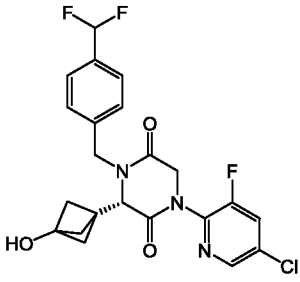
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                               |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 821 |    | (S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(дифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид |
| 822 |    | (R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(дифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид |
| 823 |  | (S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-метилбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид         |
| 824 |  | (R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-метилбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид         |
| 825 |  | 2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-(трифторметил)бензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.5.6.14]декан-8,11-дион         |

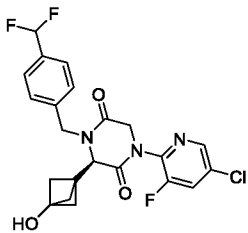
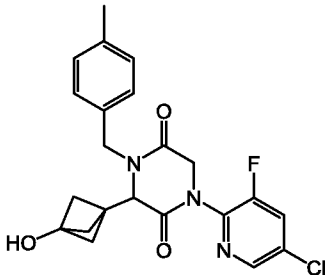
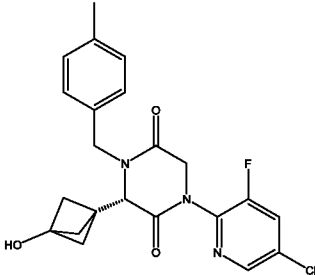
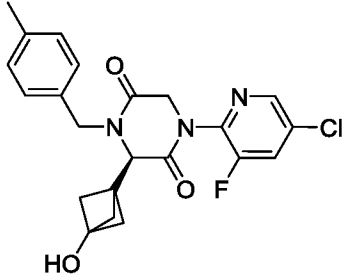
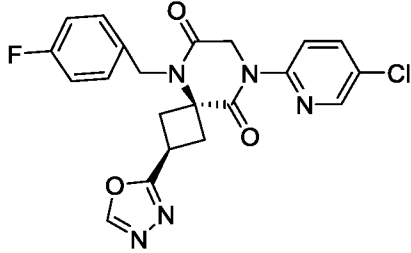
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 826 |    | 2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-(дифторметил)бензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-8,11-дион |
| 827 |    | 2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-фторбензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-8,11-дион          |
| 828 |   | 10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-фторбензил)-8,11-диоксо-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-2-карбальдегид  |
| 829 |  | 2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-метилбензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-8,11-дион         |
| 830 |  | 10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-метилбензил)-8,11-диоксо-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]д одекан-2-карбальдегид |

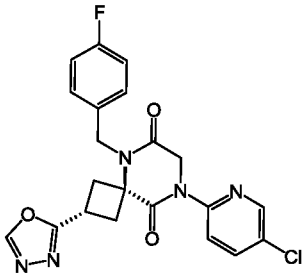
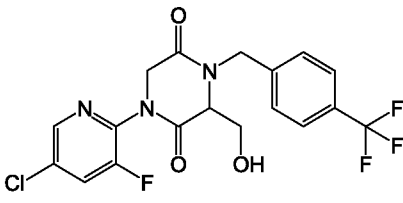
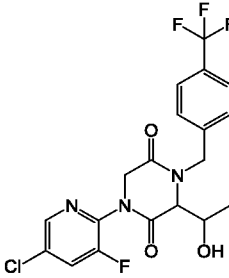
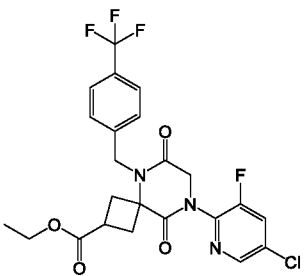
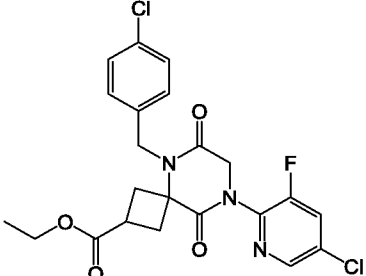
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 831 |    | 2-ацетил-10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-хлорбензил)-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]додекан-8,11-дион         |
| 832 |    | 10-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-7-(4-хлорбензил)-8,11-диоксо-2,7,10-триазадиспиро[3.1.56.14]додекан-2-карбальдегид |
| 833 |   | (2s,4s)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион               |
| 834 |  | (2r,4r)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион               |
| 835 |  | 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксаид      |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 836 |    | (S)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид      |
| 837 |    | (R)-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид      |
| 838 |   | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 839 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |
| 840 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

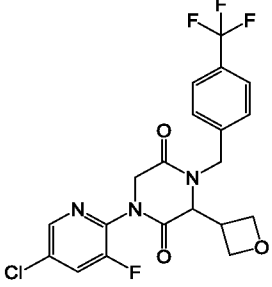
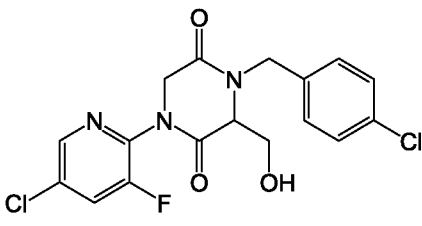
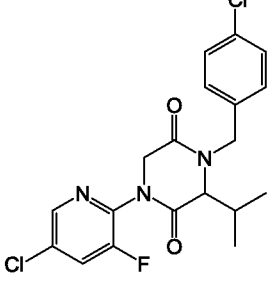
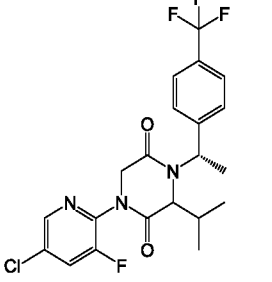
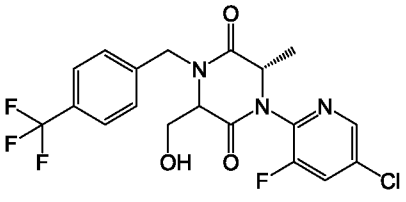
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 841 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 842 |    | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 843 |   | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 844 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион     |
| 845 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион |

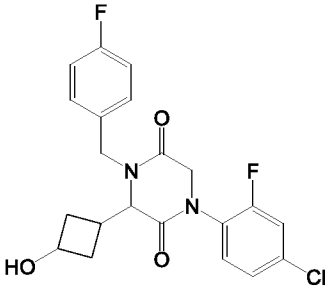
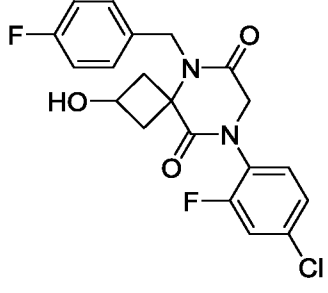
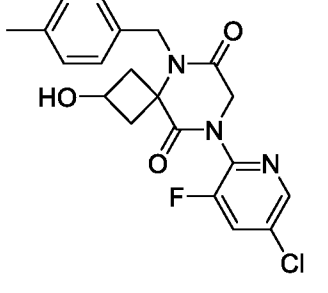
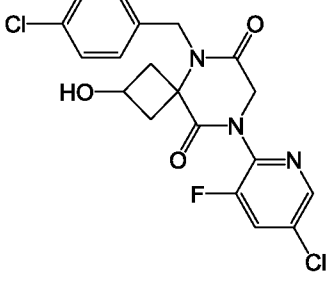
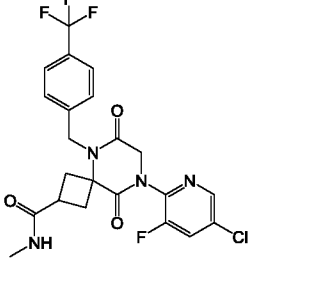
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 846 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион              |
| 847 |    | (2s,4s)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 848 |   | (2r,4r)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 849 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион         |
| 850 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(3-гидроксибicyclo[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион     |

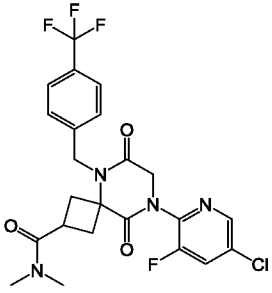
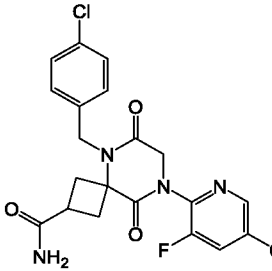
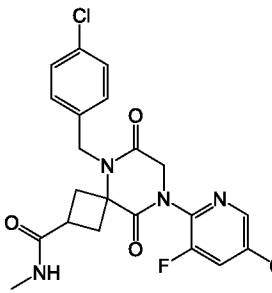
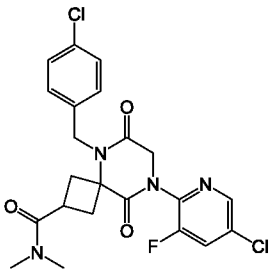
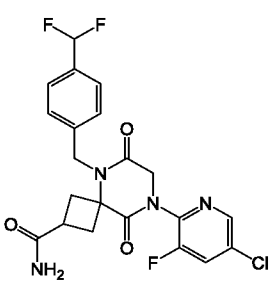
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                          |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 851 |    | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)пиперазин-2,5-дион |
| 852 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион             |
| 853 |  | (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион         |
| 854 |  | (R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион         |
| 855 |  | (2s,4s)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион           |

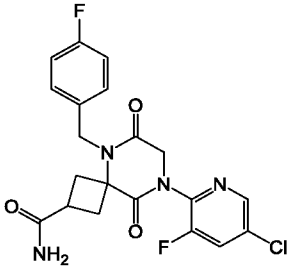
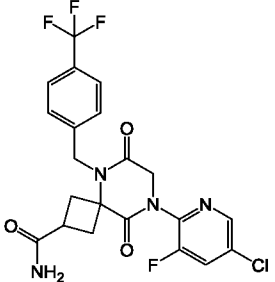
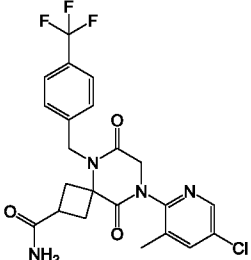
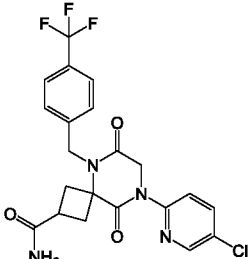
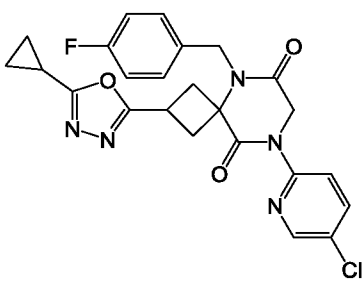
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 856 |    | (2г,4г)-8-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион     |
| 857 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                    |
| 858 |   | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксиэтил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион                   |
| 859 |  | этил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат |
| 860 |  | этил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат           |

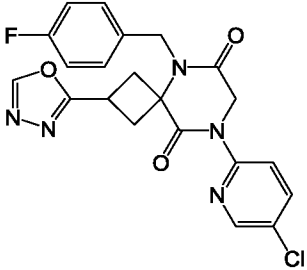
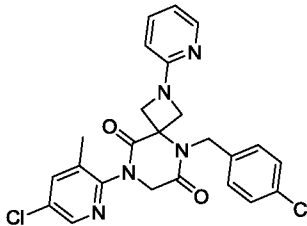
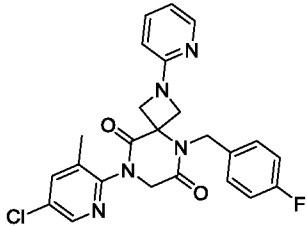
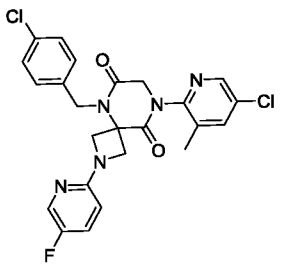
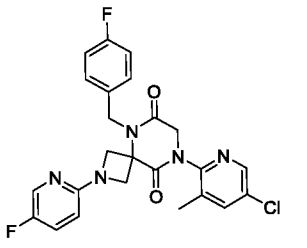


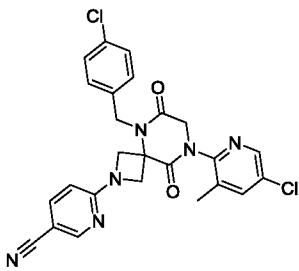
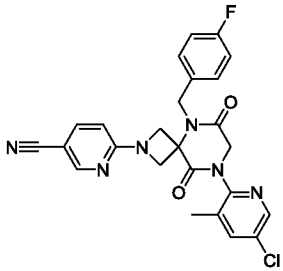
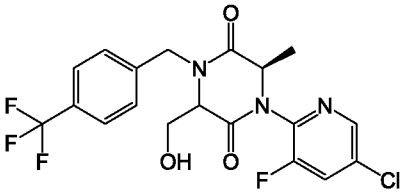
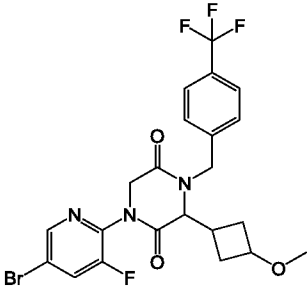
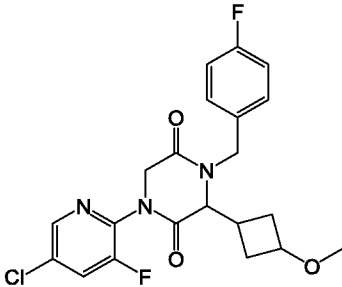
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                              |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 861 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион               |
| 862 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(гидроксиметил)пиперазин-2,5-дион                        |
| 863 |   | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-изопропилпиперазин-2,5-дион                              |
| 864 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-изопропил-4-((S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этил)пиперазин-2,5-дион         |
| 865 |  | (6S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион |

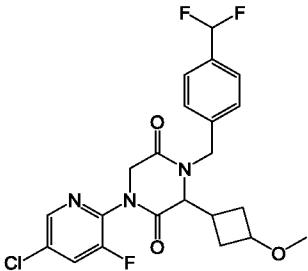
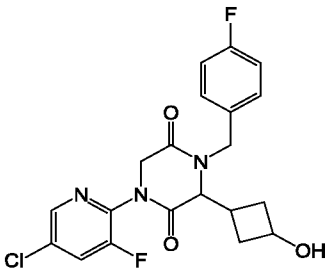
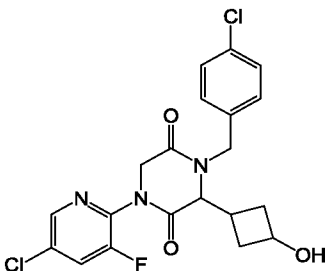
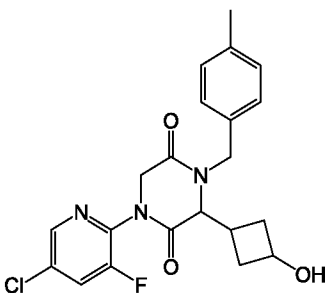
| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 866 |    | 1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион                                 |
| 867 |    | 8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                               |
| 868 |   | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-метилбензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                       |
| 869 |  | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-гидрокси-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион                        |
| 870 |  | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 871 |    | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид |
| 872 |    | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                       |
| 873 |   | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N-метил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид               |
| 874 |  | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-N,N-диметил-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид           |
| 875 |  | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид              |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 876 |    | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид                  |
| 877 |    | 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид        |
| 878 |   | 8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид       |
| 879 |  | 8-(5-хлорпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид               |
| 880 |  | 8-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 881 |    | 8-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион         |
| 882 |    | 8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-(пиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион       |
| 883 |   | 8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(пиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион       |
| 884 |  | 8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |
| 885 |  | 8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-2-(5-фторпиридин-2-ил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-дион |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                                  |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 886 |    | 6-(8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил |
| 887 |    | 6-(8-(5-хлор-3-метилпиридин-2-ил)-5-(4-фторбензил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрил |
| 888 |  | (6R)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-6-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион     |
| 889 |  | 1-(5-бром-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-метоксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-дион            |
| 890 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион                      |

| №   | Структура                                                                           | Наименование                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 891 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(дифторметил)бензил)-3-(3-метоксициклобутил)пиперазин-2,5-дион |
| 892 |    | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион         |
| 893 |   | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-хлорбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-дион         |
| 894 |  | 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксициклобутил)-4-(4-метилбензил)пиперазин-2,5-дион        |

**[179]** В некоторых вариациях любое из описанных в данном документе соединений, таких как соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или любой их вариации, или соединений Таблицы 1 может быть дейтерировано (например, атом водорода заменен атомом дейтерия). В некоторых из этих вариаций соединение дейтерируется в одном месте. В других вариантах соединение дейтерируется в нескольких местах. Дейтерированные соединения могут быть получены из дейтерированных исходных веществ способом, аналогичным получению соответствующих недейтерированных

соединений. Атомы водорода также могут быть заменены атомами дейтерия с использованием другого метода, известного в данной области.

**[180]** Любая приведенная в данном документе формула, такая как формула (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2) предназначена для представления соединений, имеющих структуры, изображенные структурной формулой, а также определенные вариации или формы. В частности, соединения любой формулы, приведенной в данном описании, могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в разных энантиомерных или диастереомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смеси в любом соотношении рассматриваются в рамках формулы. Таким образом, любая приведенная в данном документе формула предназначена для представления рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм, одной или более атропоизомерных форм, и их смесей в любом соотношении. Когда соединение Таблицы 1 изображено с определенной стереохимической конфигурацией, в данном документе также предоставлена любая альтернативная стереохимическая конфигурация соединения, а также смесь стереоизомеров соединения в любом соотношении. Например, когда соединение из Таблицы 1 имеет стереоцентр, который имеет стереохимическую конфигурацию «S», в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения, причем данный стереоцентр находится в стереохимической конфигурации «R». Аналогичным образом, когда соединение из Таблицы 1 имеет стереоцентр, который находится в «R»-конфигурации, в данном документе также предусмотрен энантиомер соединения в «S» стереохимической конфигурации. Также предложены смеси соединения со стереохимической конфигурацией «S» и «R». Кроме того, если соединение из Таблицы 1 имеет два или более стереоцентра, также предложены любые энантиомеры или диастереомеры соединения. Например, если соединение из Таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «R» и «R», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «S» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Если соединение из Таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «S» и «S», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «S» и «R»



стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Если соединение из Таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «S» и «R», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «R» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Аналогично, если соединение из Таблицы 1 содержит первый стереоцентр и второй стереоцентр со стереохимическими конфигурациями «R» и «S», соответственно, также предложены стереоизомеры соединения, имеющего первый и второй стереоцентры с «S» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, «R» и «R» стереохимическими конфигурациями, соответственно, и «S» и «S» стереохимическими конфигурациями, соответственно. Кроме того, некоторые структуры могут существовать в виде геометрических изомеров (т. е., *цис* и *транс* изомеры), в виде таутомеров или атропоизомеров. Кроме того, любая приведенная в данном документе формула предназначена также для ссылки на любое одно из гидратов, сольватов и аморфных и полиморфных форм таких соединений и их смесей, даже если такие формы явно не указаны. В некоторых вариантах осуществления изобретения растворитель представляет собой воду, а сольваты представляют собой гидраты.

**[181]** Иллюстративные примеры соединений, подробно описанных в данном документе, включая промежуточные соединения и конечные соединения, изображены в таблицах и в других местах в данном документе. Понятно, что в одном аспекте любое из соединений может применяться в способах, подробно описанных в данном документе, включая, где это применимо, промежуточные соединения, которые могут быть выделены и введены индивиду или субъекту.

**[182]** Соединения, изображенные в данном документе, могут присутствовать в виде солей, даже если соли не изображены, и понятно, что композиции и способы, предложенные в данном документе, охватывают все соли и сольваты соединений, изображенных в данном документе, а также несолевую и несольватную форму соединения, как понятно специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления изобретения соли соединений, предложенных в данном документе, представляют собой фармацевтически приемлемые соли.

**[183]** В одной вариации соединения данного изобретения представляют собой синтетические соединения, полученные для введения индивидууму или субъекту. В

другой вариации предложены композиции, содержащие соединение в существенно чистой форме. В другой вариации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, подробно описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый носитель. В другой вариации предложены способы введения соединения. Очищенные формы, фармацевтические композиции и способы введения соединений являются пригодными для любого соединения или его формы, подробно описанной в данном документе.

**[184]** Любая вариация или вариант осуществления изобретения  $G^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$ , предложенные в данном документе, могут быть объединены с любой другой вариацией или вариантом осуществления изобретения  $G^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$ , как если бы каждая комбинация была индивидуально и конкретно описана.

**[185]** Любая вариация или вариант осуществления изобретения  $G^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $X$  и  $Q$ , предложенные в данном документе, могут быть объединены с любой другой вариацией или вариантом осуществления изобретения  $G^1$ ,  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $X$  и  $Q$  как если бы каждая комбинация была индивидуально и конкретно описана.

**[186]** В контексте данного документа, когда любая переменная встречается в химической формуле более одного раза, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае.

**[187]** Формула (I) включает в себя все ее подформулы. Например, формула (I) включает соединения формулы (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2).

**[188]** Определенные названия соединений, представленные в данном документе, в том числе в Таблице 1, предоставлены с помощью ChemBioDraw Professional 15.0.0.106. Специалист в данной области поймет, что соединения могут быть названы или идентифицированы с использованием различных общепризнанных номенклатурных систем и символов. В качестве примера, соединения могут быть названы или идентифицированы общими именами, систематическими или несистематическими названиями. Номенклатурные системы и символы, которые широко известны в области химии, включают, например, Chemical Abstract Service (CAS), ChemBioDraw Ultra и Международный союз теоретической и прикладной химии (IUPAC).

#### *Композиции*

**[189]** Также предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые включают соединение, раскрытое и/или описанное в данном документе, и один или более дополнительных лекарственных средств, фармацевтических

агентов, адъювантов, носителей, эксципиентов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают те, которые описаны в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый эксципиент или адъювант и по меньшей мере один химический компонент, как описано в данном документе. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают, но не ограничиваются ими, маннит, лактозу, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, тальк, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, глюкозу, желатин, сахарозу и карбонат магния. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены композиции, такие как фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

**[190]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (II), (Im), (In-1) или (In-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых аспектах композиция может содержать синтетическое промежуточное соединение, которое может быть использовано при получении соединения, описанного в данном документе. Композиции, описанные в данном документе, могут содержать любые другие подходящие активные или неактивные агенты.

**[191]** Любая из композиций, описанных в данном документе, может быть стерильной или содержать компоненты, которые являются стерильными. Стерилизация может быть достигнута способами, известными в данной области. Любая из описанных в данном документе композиций может содержать одно или более соединений или конъюгатов, которые являются по существу чистыми.

**[192]** Также предложены упакованные фармацевтические композиции, содержащие фармацевтическую композицию, как описано в данном документе, и инструкции по применению композиции для лечения пациента, страдающего заболеванием или патологическим состоянием, описанным в данном документе.

#### *Способы применения*

**[193]** Соединения и фармацевтические композиции в данном документе могут применяться для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния у индивидуума или субъекта.

**[194]** При применении в профилактических целях соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, могут предотвращать развитие заболевания или расстройства или уменьшать степень заболевания или расстройства, которое может

развиваться у человека или субъекта с риском развития заболевания или расстройства.

**[195]** Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что соединения и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, действуют путем ингибирования миозина. Это ингибирование потенциально уменьшает количество независимых головок миозина, взаимодействующих с актиновыми нитями, уменьшая степень сокращения. Снижение сокращения сердечной мышцы может быть важным для лечения заболеваний сердца, при которых чрезмерное сокращение является проблемой. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики болезни сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения установленных или диагностированных заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы профилактики заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе.

**[196]** В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания сердца у субъекта. В некоторых аспектах предложено соединение или композиция, как описано в данном документе, для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии. В некоторых вариантах

осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или профилактике заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении установленного или диагностированного заболевания сердца. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в профилактике заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания или патологического состояния, связанного с HCM. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания или патологического состояния, связанного с вторичным утолщением стенки левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в ослаблении симптома, связанного с заболеванием сердца. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в снижении риска симптомов, связанных с заболеванием сердца. В

других вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка, облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, затруднением кровотока левого желудочка, гипертрофией сердца, небольшим объемом сердечного удара, нарушением расслабления левого желудочка, высоким давлением наполнения левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении мышечной дистрофии. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении болезни накопления гликогена. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в модуляции сердечного саркомера, например для ингибирования сердечного саркомера. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль для применения в потенцировании сердечного миозина.

**[197]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект является млекопитающим. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект представляет собой мышь, крысу, собаку, кошку, свинью, овцу, лошадь, корову или человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъекта имеет установленное

или диагностированное заболевание сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта установлена или диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия (HCM). В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект подвержен риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет мутацию, которая увеличивает риск сердечных заболеваний. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта есть мутация, которая увеличивает риск развития гипертрофической кардиомиопатии (HCM). В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация является саркомерной мутацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация представляет собой мутацию в тяжелой цепи миозина  $\beta$  (MHC- $\beta$ ), тропонина Т сердечной мышцы (cTnT), цепи тропомиозина альфа-1 (TPM1), связывающего миозин белка С сердечного типа (MYBPC3), тропонина I сердца (cTnI), миозиновой незаменимой легкой цепи (ELC), титина (TTN), изоформы желудочковой/сердечной мышцы, регулирующей легкую цепь 2 миозина (MLC-2), альфа-актина сердечной мышцы, белка LIM в мышце (MLP) или активированной протеин-киназой AMP субъединицы гамма 2 (PRKAG2). В некоторых вариантах осуществления изобретения мутация представляет собой мутацию в MHC- $\beta$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта установлена или диагностирована гипертрофическая кардиомиопатия без подтвержденной генетической этиологии.

**[198]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет высокий риск прогрессирующих симптомов. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет высокий риск фибрилляции предсердий, желудочковых тахикардий, инсульта и/или внезапной смерти. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет сниженную физическую нагрузку. В некоторых вариантах осуществления изобретения уменьшенную физическую нагрузку сравнивают с контрольной группой соответствующего возраста. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет право на хирургическое вмешательство или чрескожную абляцию для лечения заболеваний сердца.

**[199]** В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой обструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой необструктивную HCM. В некоторых вариантах осуществления изобретения HCM связана с саркомерной мутацией. В

некоторых вариантах осуществления изобретения HCM связана с несаркомерной мутацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой обструктивную или необструктивную HCM или вызвано саркомерными и/или несаркомерными мутациями. В некоторых вариантах осуществления изобретения саркомерная мутация представляет собой мутацию в тяжелой цепи миозина  $\beta$  (MHC- $\beta$ ), тропонина Т сердечной мышцы (cTnT), цепи тропомиозина альфа-1 (TPM1), связывающего миозин белка С сердечного типа (MYBPC3), тропонина I сердца (cTnI), миозиновой незаменимой легкой цепи (ELC), титина (TTN), изоформы желудочковой/сердечной мышцы, регулирующей легкую цепь 2 миозина (MLC-2), альфа-актина сердечной мышцы или мышечного белка LIM (MLP). В некоторых вариантах осуществления изобретения саркомерная мутация представляет собой мутацию в MHC- $\beta$ . В некоторых вариантах осуществления изобретения несаркомерная мутация представляет собой мутацию в протеинкиназе АМФ-активированной некаталитической субъединицы гамма 2 (PRKAG2).

**[200]** В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе представлены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с HCM, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Фабри, болезнь Данона, митохондриальную кардиомиопатию или синдром Нунана.

**[201]** В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связанного с HCM.

**[202]** В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFrEF). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой диастолическую дисфункцию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой первичную или вторичную рестриктивную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание



сердца представляет собой патологическое состояние или симптомы, вызванные заболеванием коронарной артерии. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой инфаркт миокарда или стенокардию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой обструкцию левого желудочка тракта. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой гипертоническое заболевание сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой врожденный порок сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой ишемию сердца и/или ишемическую болезнь сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой диабетическое заболевание сердца. В других вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой хроническую сердечную недостаточность. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой недостаточность правого желудочка. В других вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой кардиоренальный синдром. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с сердечным старением или диастолической дисфункцией вследствие старения. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание сердца представляет собой патологическое состояние, которое представляет собой или связано с гипертрофией левого желудочка и/или концентрическим ремоделированием левого желудочка.

**[203]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с вторичным утолщением стенки левого желудочка, у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание представляет собой гипертонию, пороки сердца (аортальный стеноз, регургитация митрального клапана), метаболические синдромы (диабет, ожирение), терминальную стадию почечной недостаточности, склеродермию, апноэ во сне, амилоидоз, болезнь

Фабри, болезнь Фридрейха, атаксию Фридрейха, болезнь Данона, синдром Нунана и болезнь Помпе.

**[204]** В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, связано со вторичным утолщением стенки левого желудочка.

**[205]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы ослабления симптомов, связанных с заболеванием сердца, у субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, причем симптом выбирают из одного или более из плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, ненормального давления в левом предсердии (например, аномально высокое давление левого предсердия), пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, повышенного давления левого предсердия и давления заклинивания в капиллярах легочной артерии, повышенного диастолического давления левого желудочка, обморока, желудочковой релаксации во время диастолы, фиброза желудочка, гипертрофии левого желудочка, массы левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка, непроходимости средней полости левого желудочка, увеличения систолического переднего движения митрального клапана, обструкции оттока из левого желудочка, боли в груди, одышки при нагрузке, предобморока, аномальной нагрузки и усталости.

**[206]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы понижения риска симптома, связанного с заболеванием сердца, у субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединение из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли, причем симптом выбирают из одного или более из внезапной сердечной смерти, плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, ненормального давления в левом предсердии (например, аномально высокое давление левого предсердия), пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, повышенного давления левого предсердия и давления заклинивания в капиллярах легочной артерии, повышенного диастолического давления левого желудочка, обморока, желудочковой релаксации

во время диастолы, фиброза желудочка, гипертрофии левого желудочка, массы левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка, непроходимости средней полости левого желудочка, увеличения систолического переднего движения митрального клапана, обструкции оттока из левого желудочка, боли в груди, одышки при нагрузке, предобморока, аномальной нагрузки и усталости.

**[207]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка, облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, затруднением кровотока из левого желудочка, гипертрофией сердца, небольшим объемом сердечного удара, нарушением расслабления левого желудочка, высоким давлением наполнения левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1) или (Ik-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[208]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2) или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли.

**[209]** В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца.

**[210]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения мышечной дистрофии у индивидуума или субъекта (например, мышечная дистрофия Дюшенна), включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложено

применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения мышечных дистрофий (*например*, мышечная дистрофия Дюшенна).

**[211]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики болезни накопления гликогена у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем документе также предложено применение соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания накопления гликогена.

**[212]** Также предложены способы модуляции сердечного саркомера у индивидуума или субъекта, причем этот способ включает введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы ингибирования саркомера сердца, включающие приведение в контакт саркомера сердца по меньшей мере с одним химическим веществом, как описано в данном документе, таким как соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединением из Таблицы 1 или его фармацевтически приемлемой солью. Кроме того, в данном документе предложено применение по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для ингибирования сердечного саркомера человека или субъекта.

**[213]** Также предложены способы потенцирования сердечного миозина у индивидуума или субъекта, причем этот способ включает введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, в данном документе предложено

применение по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) или (In-2), или соединения из Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для потенцирования сердечного миозина у человека или субъекта.

**[214]** В некоторых вариантах осуществления изобретения способы, предложенные в данном документе, дополнительно включают мониторинг эффективности лечения. Примеры индикаторов включают, помимо прочего, улучшение одного или более из следующего: Функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), физическая нагрузка, эластичность сердца, диастолическое расслабление левого желудочка, давление в левом предсердии, пароксизмальная или постоянная фибрилляция предсердий, давление левого предсердия и давление заклинивания в капиллярах легочной артерии, диастолическое давление левого желудочка, обморок, желудочковая релаксация во время диастолы, фиброз желудочка, гипертрофия левого желудочка, масса левого желудочка, толщина стенки левого желудочка, непроходимость средней полости левого желудочка, систолическое переднее движение митрального клапана, непроходимость выносящего тракта левого желудочка, боль в груди, одышка при нагрузке, предобморок, нарушение физической работоспособности и усталость. Эти показатели могут контролироваться способами, известными в данной области, включая самоотчетность; ЭКГ, в том числе амбулаторная ЭКГ; эхокардиография; МРТ сердца; КТ; биопсия; кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой (CPET); и актиграфия.

**[215]** В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение уменьшает сократительную способность кардиомиоцита. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижает сократительную способность кардиомиоцита более чем на 40%, например, более 45%, 50%, 60%, 70%, 80% или 90%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижало сократимость кардиомиоцитов на 40%-90%, например 40%-80%, 40-70%, 50%-90%, 50%-80% или 50%-70%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение существенно не изменяет переходные процессы кальция в кардиомиоците. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижает активность АТФазы в кардиомиоците. Способы измерения сократимости, АТФазной активности и переходных процессов с кальцием известны в данной области, например, по меткам кальция, электрофизиологическим записям и микроскопическим изображениям. В некоторых вариантах осуществления

изобретения соединение не оказывает значительного ингибирования или индукции белка цитохрома P450 (CYP).

**[216]** Не ограничиваясь теорией, считается, что стереоизомер соединения формулы (I) или любого его варианта, в котором углерод, несущий фрагменты  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$ , находится в стереохимической конфигурации «S», более активен, как измерено с помощью анализа миофибрилл (такого как анализ, описанный в Примере В-1), чем соответствующий стереоизомер, в котором углерод, несущий фрагменты  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$ , находится в стереохимической конфигурации «R». Кристаллическая структура была получена для типичного соединения формулы (I), демонстрирующая, что между изомером «S» и изомером «R» более активный стереоизомер, как измерено с помощью анализа миофибрилл, описанного в примере В-1, представляет собой стереоизомер, в котором углерод, несущий фрагменты  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$ , находится в стереохимической «S» конфигурации.

**[217]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет стенку левого желудочка, которая толще, чем обычно до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта толщина стенки левого желудочка составляет более 15 мм, например, более 18 мм, 20 мм, 22 мм, 25 мм или 30 мм до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения толщина стенки левого желудочка уменьшается более чем на 5%, например, более 8%, 10%, 12%, 15%, 20% или 30% после лечения. Толщина стенки левого желудочка может быть измерена способами, известными в данной области, такими как эхокардиография, компьютерная томография или МРТ сердца.

**[218]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект имеет аномальный фиброз сердца до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения аномальный фиброз сердца снижается более чем на 5%, например, более чем на 8%, 10%, 12%, 15%, 20% или 30% после лечения. Фиброз сердца может быть измерен способами, известными в данной области, такими как биопсия или МРТ сердца.

**[219]** В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект снизил физическую нагрузку до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения физическая нагрузка субъекта увеличивается более чем на 5%, например, более чем на 8%, 10%, 12%, 15%, 20% или 30% после лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения физическая нагрузка измеряется с помощью кардиопульмональных тестов с физической нагрузкой (CPET). CPET измеряет изменения в потреблении кислорода ( $VO_2$  макс.). Методы измерения CPET и  $VO_2$  макс. хорошо известны в данной области (Malhotra *et al.*, JACC: Heart

Failure, 2016, 4(8): 607-616; Guazzi *et al.*, J Amer College Cardiol, 2017, 70 (13): 1618-1636; Rowin *et al.*, JACC: Cardiovasc Imaging, 2017, 10(11):1374-1386). В некоторых вариантах осуществления изобретения  $VO_2$  макс. улучшается более чем на 1 мл/кг/м<sup>2</sup>, например, более чем 1,2 мл/кг/м<sup>2</sup>, 1,4 мл/кг/м<sup>2</sup>, 1,5 мл/кг/м<sup>2</sup>, 1,7 мл/кг/м<sup>2</sup>, 2 мл/кг/м<sup>2</sup>, 2,2 мл/кг/м<sup>2</sup>, 2,5 мл/кг/м<sup>2</sup>, 3 мл/кг/м<sup>2</sup>, 3,2 мл/кг/м<sup>2</sup> или 3,5 мл/кг/м<sup>2</sup> после лечения.

**[220]** В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация II, III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект остается в том же функциональном классе NYHA или имеет пониженный функциональный класс NYHA после лечения.

**[221]** В некоторых вариантах осуществления изобретения  $VO_2$  макс. улучшается более чем на 1 мл/кг/м<sup>2</sup>, например, более чем 1,2 мл/кг/м<sup>2</sup>, 1,4 мл/кг/м<sup>2</sup>, 1,5 мл/кг/м<sup>2</sup>, 1,7 мл/кг/м<sup>2</sup> или 2 мл/кг/м<sup>2</sup>, и субъект имеет сниженный функциональный класс NYHA после лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения  $VO_2$  макс. улучшается более чем на 2,5 мл/кг/м<sup>2</sup>, 3 мл/кг/м<sup>2</sup>, 3,2 мл/кг/м<sup>2</sup> или 3,5 мл/кг/м<sup>2</sup> и субъект остается в том же функциональном классе NYHA или имеет сниженный функциональный класс NYHA после лечения.

**[222]** В некоторых вариантах осуществления изобретения ежедневная деятельность и/или уровень активности субъекта улучшается после лечения. Улучшенную ежедневную деятельность и/или уровень активности можно измерить, например, с помощью ведения журнала или актиграфии, таких как FitBit или FitBit-подобные наблюдения.

**[223]** В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта наблюдается одно или более из следующих факторов: одышка, боль в груди, снижение аритмического бремени, такого как мерцательная аритмия и желудочковая аритмия, снижение частоты сердечной недостаточности и уменьшение обструкции желудочкового оттока после лечения.

#### *Дозы*

**[224]** Соединения и композиции, раскрытые и/или описанные в данном документе, вводят в терапевтически эффективной дозе, например в дозе,

достаточной для лечения заболевания. Хотя уровни доз для человека еще предстоит оптимизировать для химических веществ, описанных в данном документе, обычно дневная доза составляет от 0,01 до 100 мг/кг массы тела; В некоторых случаях от около 0,05 до 10,0 мг/кг массы тела, а в некоторых вариантах осуществления изобретения обеспечивается выделение от около 0,10 до 1,4 мг/кг массы тела. Таким образом, для введения человеку весом 70 кг в некоторых вариантах осуществления изобретения диапазон доз может составлять от 0,7 до 7000 мг в день; в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 3,5 до 700,0 мг в день, а в некоторых вариантах осуществления изобретения от около 7 до 100,0 мг в день. Количество вводимого химического вещества будет зависеть, например, от субъекта и состояния заболевания, подвергаемого лечению, тяжести заболевания, способа и графика введения и решения назначающего врача. Например, иллюстративный пример диапазона доз для перорального введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, и иллюстративный пример дозировки для внутривенного введения составляет от около 5 мг до около 500 мг в день, каждый в зависимости от фармакокинетики соединения.

**[225]** Суточная доза представляет собой общее количество, вводимое за день. Суточная доза могут вводить, но не ограничиваясь этим, каждый день, через день, каждую неделю, каждые 2 недели, каждый месяц или с различными интервалами. В некоторых вариантах осуществления суточную дозу вводят в течение периода от одного дня до жизни субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения суточную дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в виде нескольких разделенных доз, например, в 2, 3 или 4 разделенных дозах. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в 2 разделенных дозах.

**[226]** Введение соединений и композиций, раскрытых и/или описанных в данном документе, может осуществляться любым приемлемым способом введения терапевтических агентов, включая, но не ограничиваясь этим, пероральное, подъязычное, подкожное, парентеральное, внутривенное, интраназальное, местное, трансдермальное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное введение. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение или композицию вводят перорально или внутривенно. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытое и/или описанное в данном документе соединение или композицию вводят перорально.

**[227]** Фармацевтически приемлемые композиции включают твердые, полутвердые, жидкие и аэрозольные лекарственные формы, такие как таблетки,



капсулы, порошок, жидкость, суспензия, суппозиторий и аэрозольные формы. Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, также можно вводить в дозированных формах с замедленным или контролируемым высвобождением (например, таблетки с контролируемым/замедленным высвобождением, инъекцию вещества замедленного всасывания, осмотический насос или трансдермальные (включая электротранспортные) пластыри) в течение длительного времени и/или импульсное введение с заданной скоростью. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции предложены в единичных дозированных формах, пригодных для однократного введения точной дозы.

**[228]** Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более обычными фармацевтическими носителями или эксципиентами (например, маннитом, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, сахаринатом натрия, тальком, целлюлозой, кроскармеллозой натрия, глюкозой, желатином, сахарозой, карбонатом магния). При желании фармацевтическая композиция может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, солюбилизующие агенты, pH-буферные агенты и тому подобное (например, ацетат натрия, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитанмонолаурат, ацетат триэтаноламина, олеат триэтаноламина). Обычно, в зависимости от предполагаемого способа введения, фармацевтическая композиция будет содержать от около 0,005% до 95% или от около 0,5% до 50% по массе соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области; например, см. *Remington Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания.

**[229]** В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции будут принимать форму пилюли или таблетки, и, таким образом, композиция может содержать наряду с раскрытыми и/или описанными в данном документе соединениями один или несколько разбавителей (например, лактозы, сахарозы, дикальцийфосфата), смазывающее вещество (например, стеарат магния) и/или связующее (например, крахмал, камедь акации, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы). Другие твердые лекарственные формы включают порошок, *maque*, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах), заключенные в желатиновую капсулу.

**[230]** Жидкие фармацевтически вводимые композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования или суспендирования и т. д. соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе, и необязательных фармацевтических добавок в носителе (например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, гликоли, этанол или подобное), чтобы образовать раствор или суспензию. Инъецируемые препараты могут быть приготовлены в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, в виде эмульсий, либо в твердых формах, подходящих для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Процентное содержание соединения, содержащегося в таких парентеральных композициях, зависит, например, от физической природы соединения, активности соединения и потребностей субъекта. Однако процентное содержание активного ингредиента от 0,01% до 10% в растворе применимо и может быть выше, если композиция представляет собой твердое вещество, которое впоследствии будет разбавлено до другой концентрации. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция будет составлять от около 0,2 до 2% соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе, в растворе.

**[231]** Фармацевтические композиции соединений, раскрытых и/или описанных в данном документе, также можно вводить в дыхательные пути в виде аэрозоля или раствора для распылителя или в виде порошка мелкого помола для инсuffляции, одного или в сочетании с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы фармацевтической композиции могут иметь диаметры менее 50 микрон или в некоторых вариантах осуществления изобретения менее 10 микрон.

**[232]** Кроме того, фармацевтические композиции могут включать соединение, раскрытое и/или описанное в данном документе, и один или более дополнительных лекарственных средств, фармацевтических агентов, адъювантов и тому подобное. Подходящие лекарственные и фармацевтические агенты включают те, которые описаны в данном документе.

#### *Наборы*

**[233]** Также предложены изделия и наборы, содержащие любое из предложенных здесь соединений или фармацевтических композиций. Изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают, например, бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предложенную в данном документе. Этикетка на контейнере может указывать, что фармацевтическая композиция применяется для

профилактики, лечения или подавления состояния, описанного в данном документе, и может также указывать направления для *in vivo* или *in vitro* применения.

В одном аспекте в данном документе предложены наборы, содержащие соединение или композицию, описанные в данном документе, и инструкции по применению. Наборы могут содержать инструкции по применению при лечении сердечных заболеваний у индивидуума или субъекта, нуждающегося в этом. Набор может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые могут применяться при введении соединения или композиции, такие как флаконы, шприцы или внутривенные пакеты. Набор также может содержать стерильную упаковку.

#### *Комбинации*

**[234]** Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, можно вводить отдельно или в сочетании с другими видами терапии и/или терапевтическими агентами, пригодными для лечения вышеупомянутых расстройств, заболеваний или патологических состояний.

**[235]** Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или более другими терапиями для лечения заболеваний сердца, таких как HCM или HFpEF. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более способов лечения включают способы лечения, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА),  $\beta$ -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, или нейрональные ингибиторы эндопептидазы). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более терапий включают в себя терапию, которая улучшает сердечную функцию путем стимуляции сократимости сердца (например, положительные инотропные агенты, такие как  $\beta$ -адренергический агонист добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон). В других вариантах осуществления одна или более терапий включают в себя терапию, которая уменьшает преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

**[236]** Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или более другими терапиями для лечения HCM или HFpEF. В некоторых вариантах осуществления изобретения

соединения и/композиции могут быть объединены с  $\beta$ -блокатором, верапамилом и/или дизопирамидом.

*Общие синтетические методы*

**[237]** Соединения формул (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) теперь будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для изображения их общего метода получения ниже и конкретных примеров, которые следуют. Специалистам будет понятно, что для получения различных соединений, предложенных в данном документе, исходные материалы могут быть подходящим образом выбраны так, чтобы конечные желательные заместители были проведены по схеме реакции с защитой или без нее, в зависимости от ситуации, чтобы получить желаемый продукт. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно переносить по схеме реакции и заменять в зависимости от ситуации желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области поймет, что защитные группы могут быть использованы для защиты определенных функциональных групп (амино-, карбокси- или боковых цепей) от условий реакции и что такие группы удаляются в стандартных условиях, когда это необходимо. Если не указано иное, переменные являются такими, как определено выше в отношении формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2).

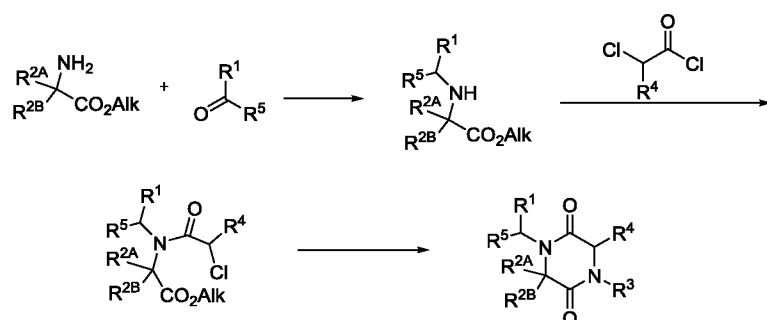
**[238]** Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную методику для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены реакцией смеси энантиомеров, например, рацемат и соответствующее хиральное соединение. Затем диастереомеры могут быть отделены любым удобным способом, например кристаллизацией, и желаемый энантиомер может быть извлечен. В другом способе разделения рацемат может быть отделен с использованием хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, если желательно, конкретный энантиомер может быть получен с использованием подходящего хирального промежуточного соединения в одном из описанных процессов.

**[239]** Хроматография, перекристаллизация и другие обычные методы разделения могут также использоваться с промежуточными соединениями или конечными продуктами, где желательно получить конкретный изомер соединения или иным образом очистить продукт реакции.

**[240]** Общие способы получения соединений, описанных в данном документе, изображены ниже в качестве примеров способов. Группы переменных в схемах, предложенных в данном документе, определены как для формулы (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik-1), (Ik-2), (Il), (Im), (In-1) и (In-2) или любой ее вариации. Другие соединения, описанные в данном документе, могут быть получены аналогичными способами.

**[241]** В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 1.

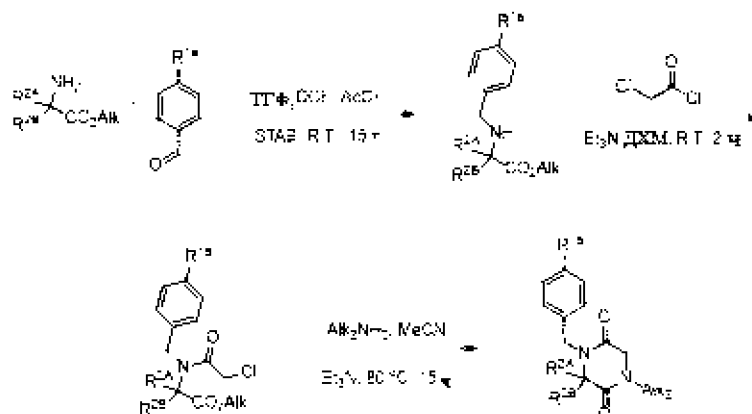
**Схема 1**



где  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

**[242]** Иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 1 проиллюстрирован на Схеме 1a.

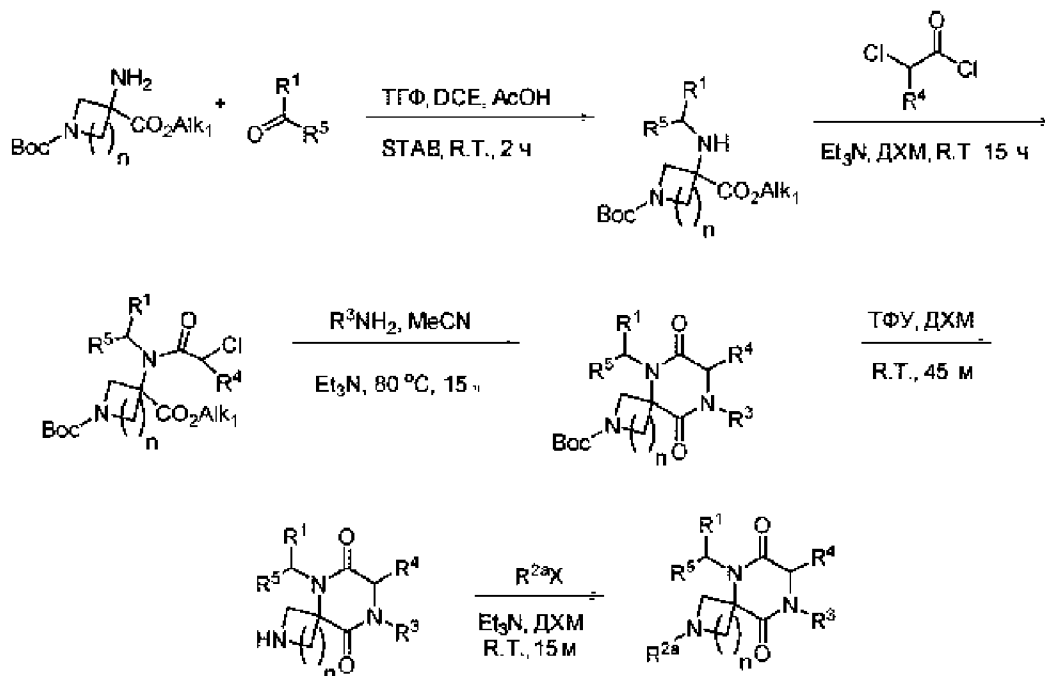
**Схема 1a**



где  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где  $R^{1a}$  является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[243] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 1 проиллюстрирован на Схеме 1b.

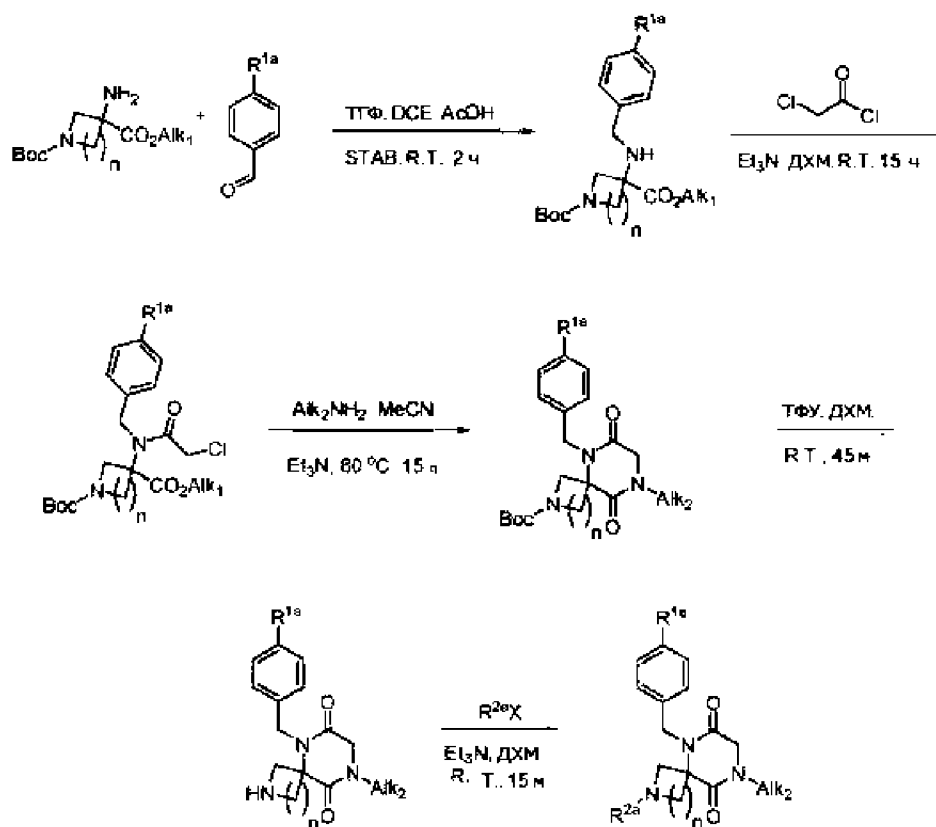
Схема 1b



где  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе, и где  $\text{R}^{2a}$  является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[244] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 1 проиллюстрирован на Схеме 1c.

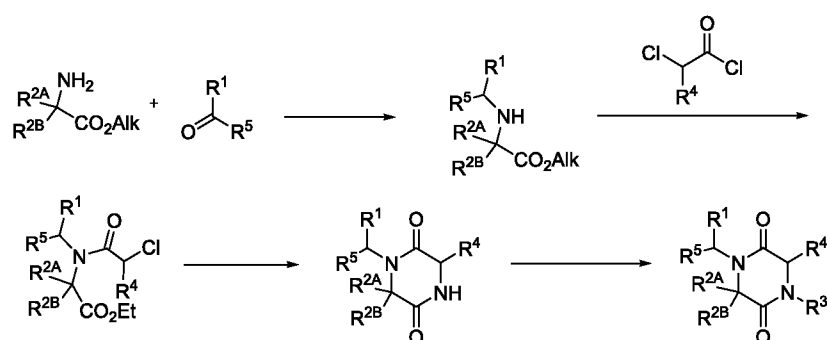
Схема 1c



где  $R^{1a}$  и  $R^{2a}$  являются такими, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[245] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 2.

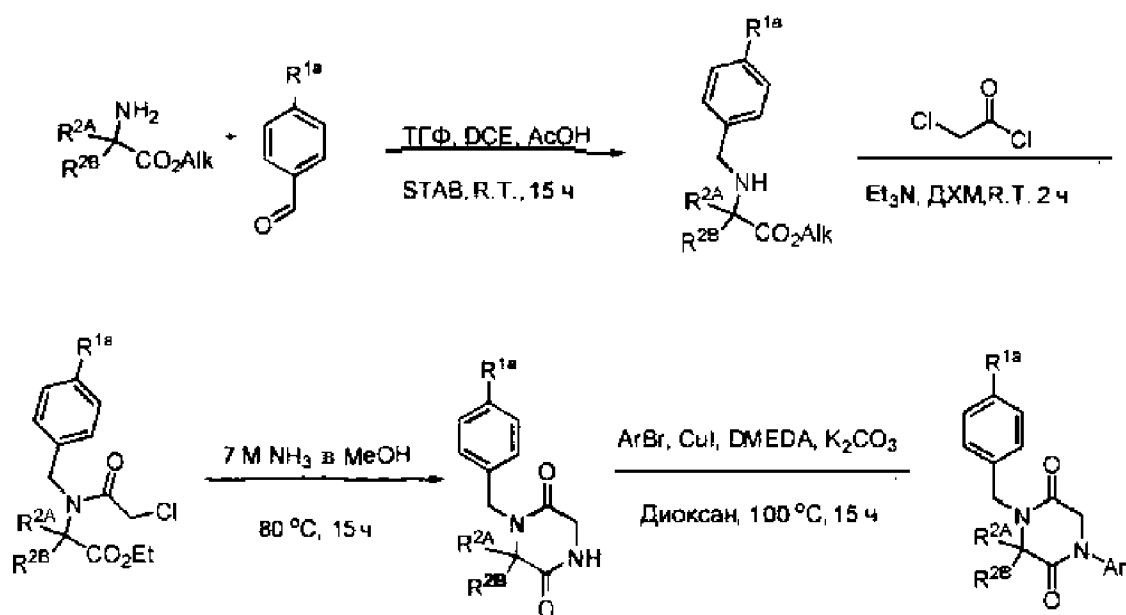
#### [246] Схема 2



где  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[247] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 2 проиллюстрирован на Схеме 2а.

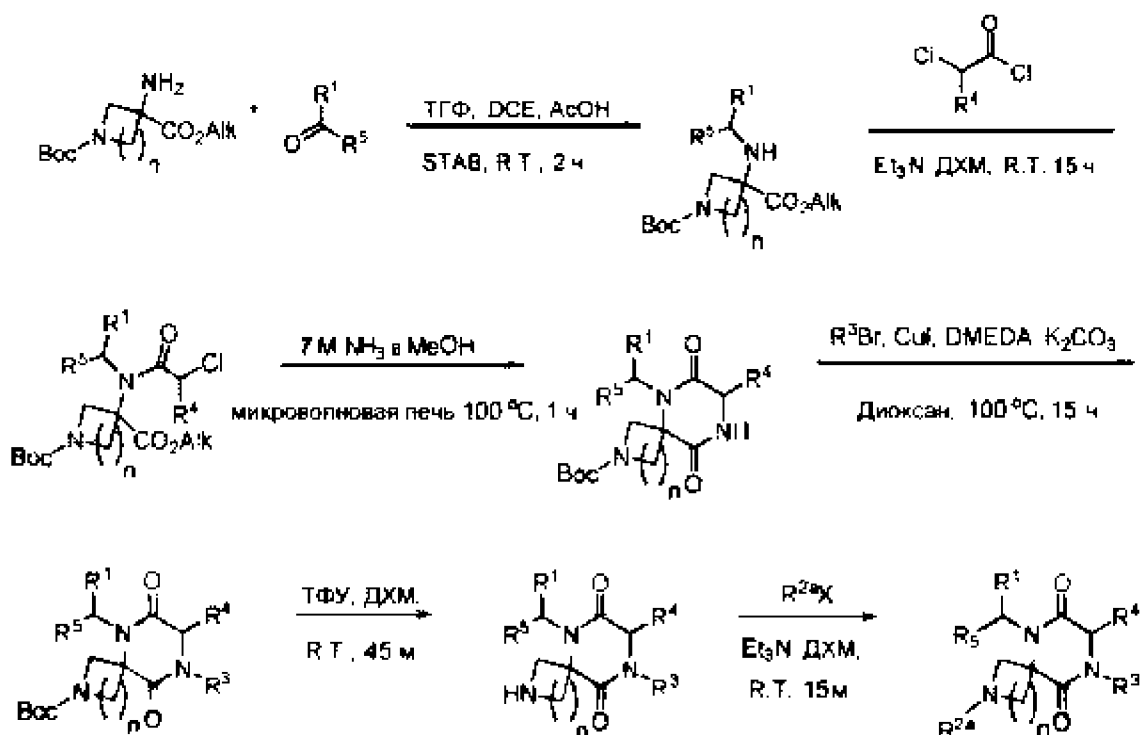
#### Схема 2а



где  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где  $R^{1a}$  является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[248] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 2 проиллюстрирован на Схеме 2b.

Схема 2b

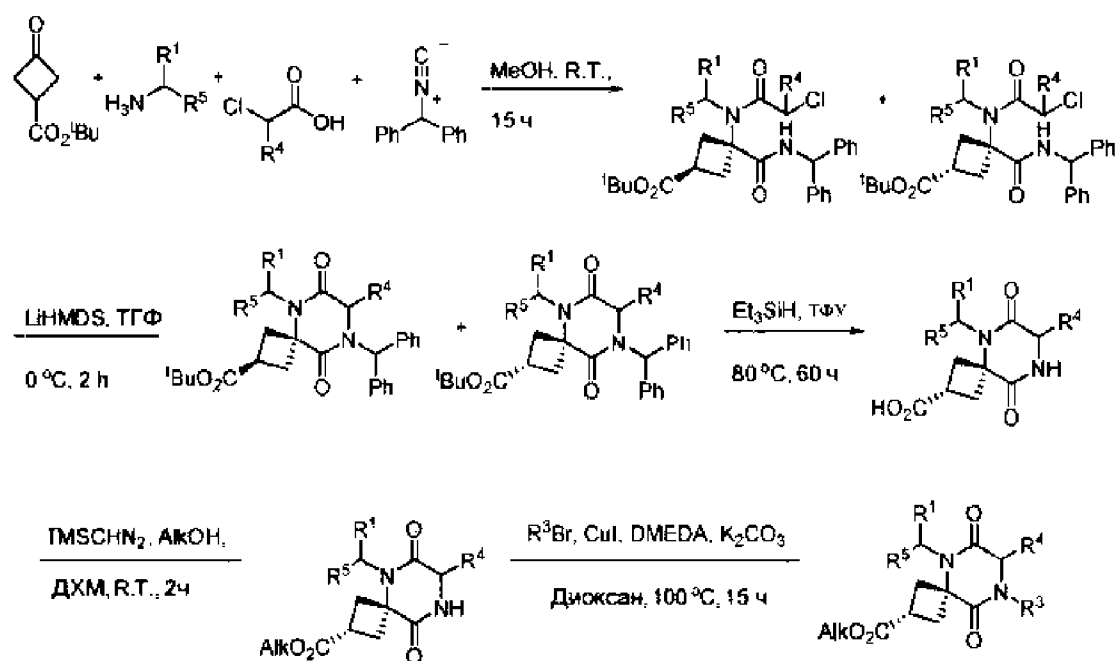




где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе, где  $R^{2a}$  является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе, и где X представляет собой галоген.

[249] Другой иллюстративный пример варианта осуществления (например, препаративного метода на Схеме 2) проиллюстрирован на Схеме 2с.

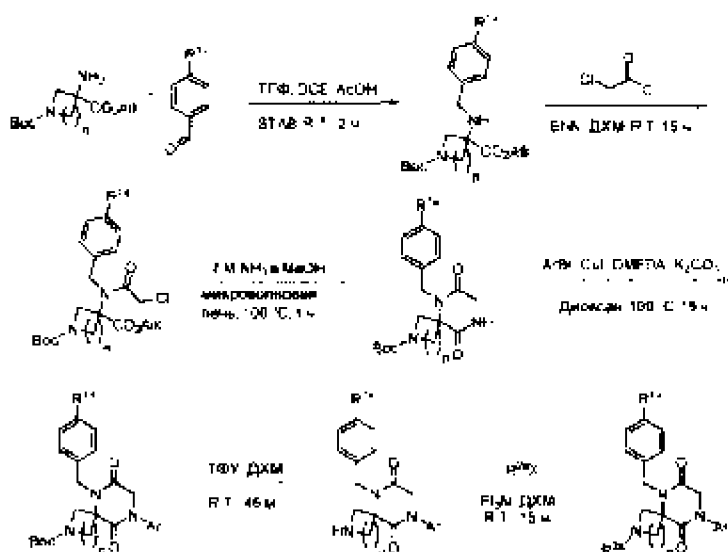
Схема 2с



где  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[250] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 2 проиллюстрирован на Схеме 2d.

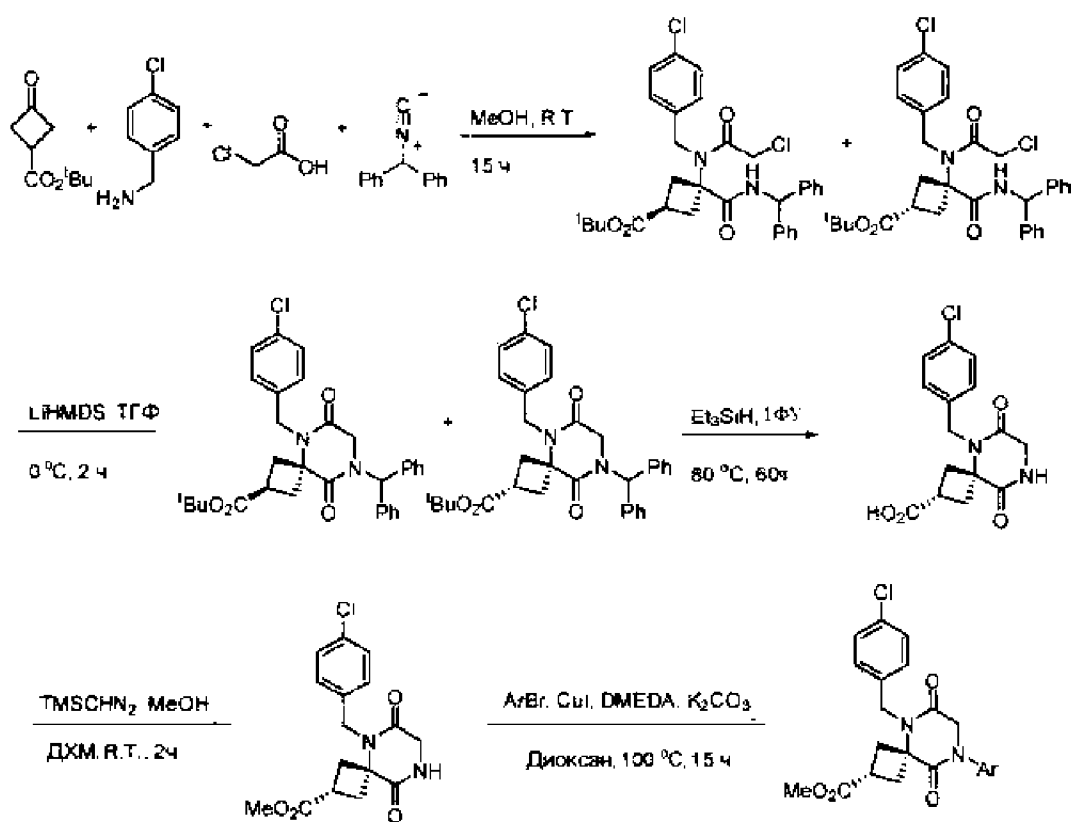
Схема 2d



где  $R^{1a}$  и  $R^{2a}$  являются такими, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

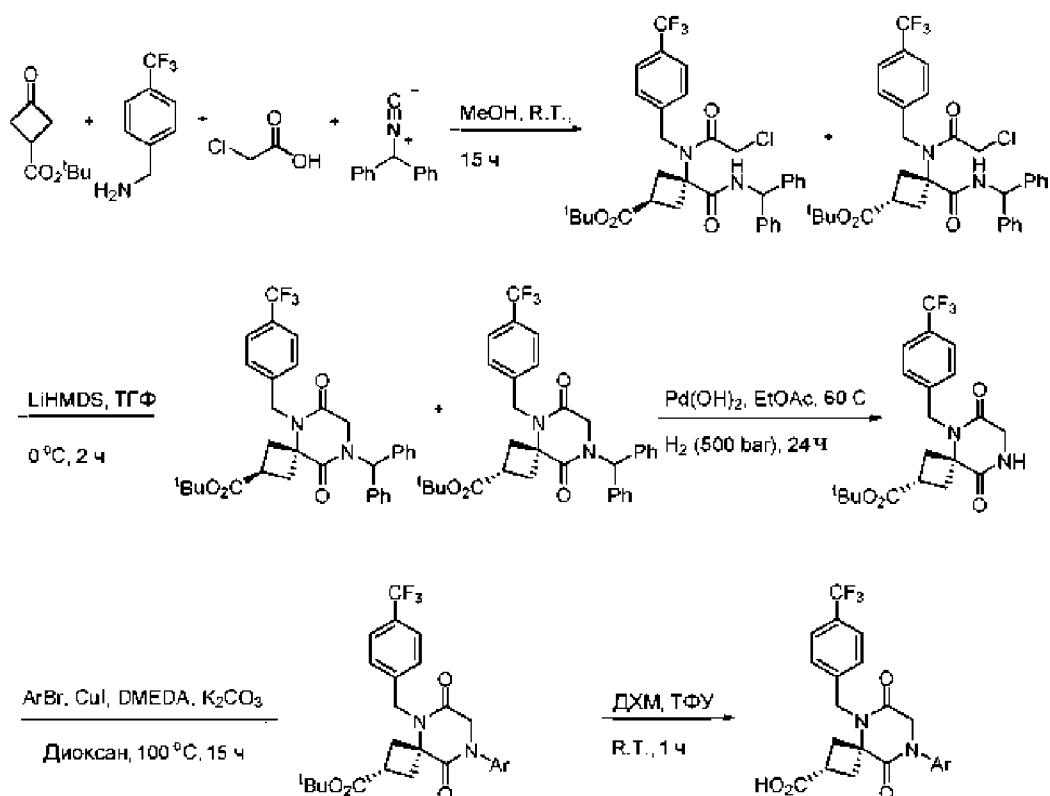
[251] Другой иллюстративный пример варианта осуществления (например, препаративного метода на Схеме 2) проиллюстрирован на Схеме 2e.

Схема 2e



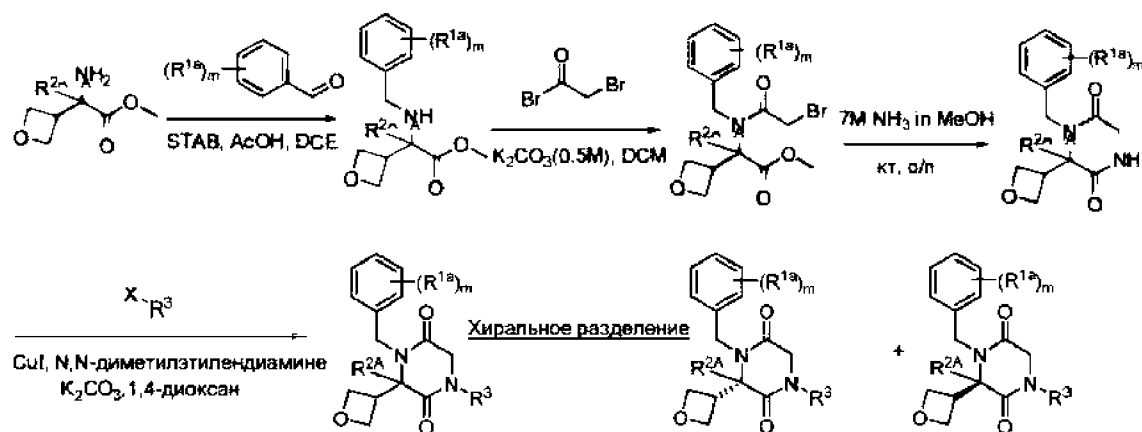
[252] Другой иллюстративный пример варианта осуществления (например, препаративного метода на Схеме 2) проиллюстрирован на Схеме 2f.

Схема 2f



[253] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 2 проиллюстрирован на Схеме 2g.

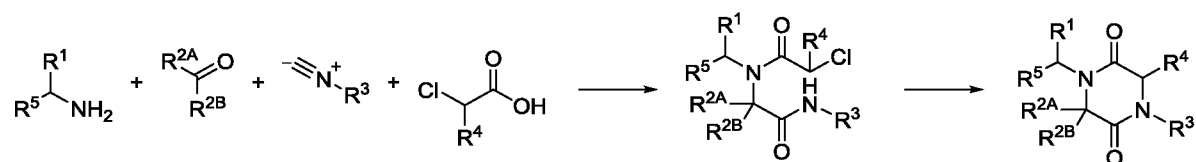
Схема 2g



где X представляет собой галогенид; где R<sup>2A</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где R<sup>1a</sup> и m являются такими, как определено для формулы (Ik-1), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[254] В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со Схемой 3.

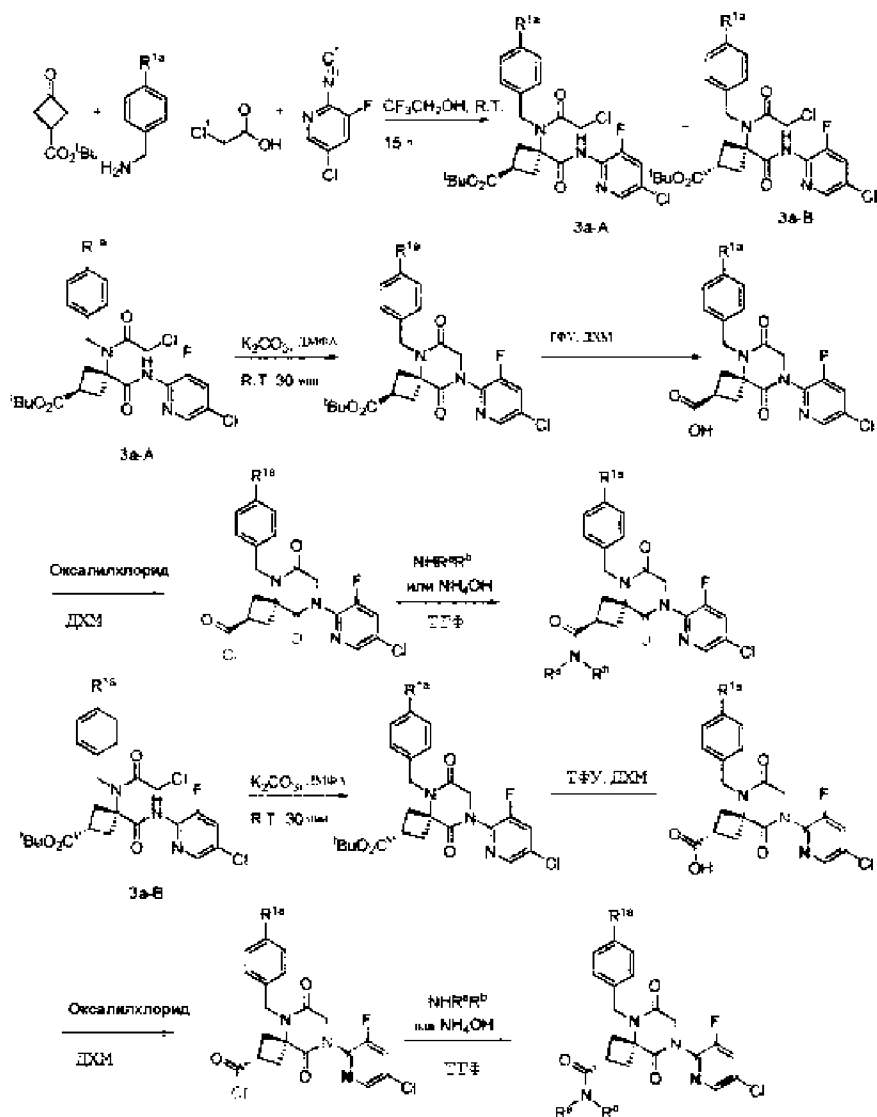
Схема 3



где  $R^1$ ,  $R^{2A}$ ,  $R^{2B}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  являются такими, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[255] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 3 проиллюстрирован на Схеме 3а.

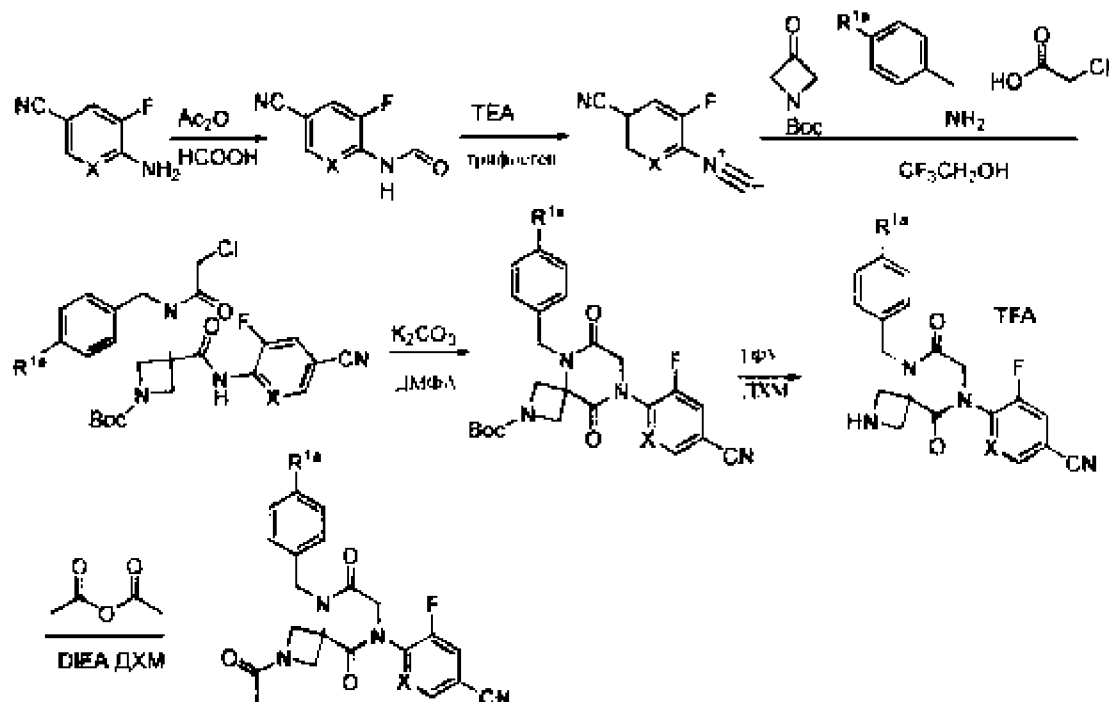
Схема 3а



где  $R^{1a}$  является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где  $R^a$  и  $R^b$  независимо представляют собой H или  $C_1$ - $C_6$  алкил.

[256] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 3 проиллюстрирован на Схеме 3b-1.

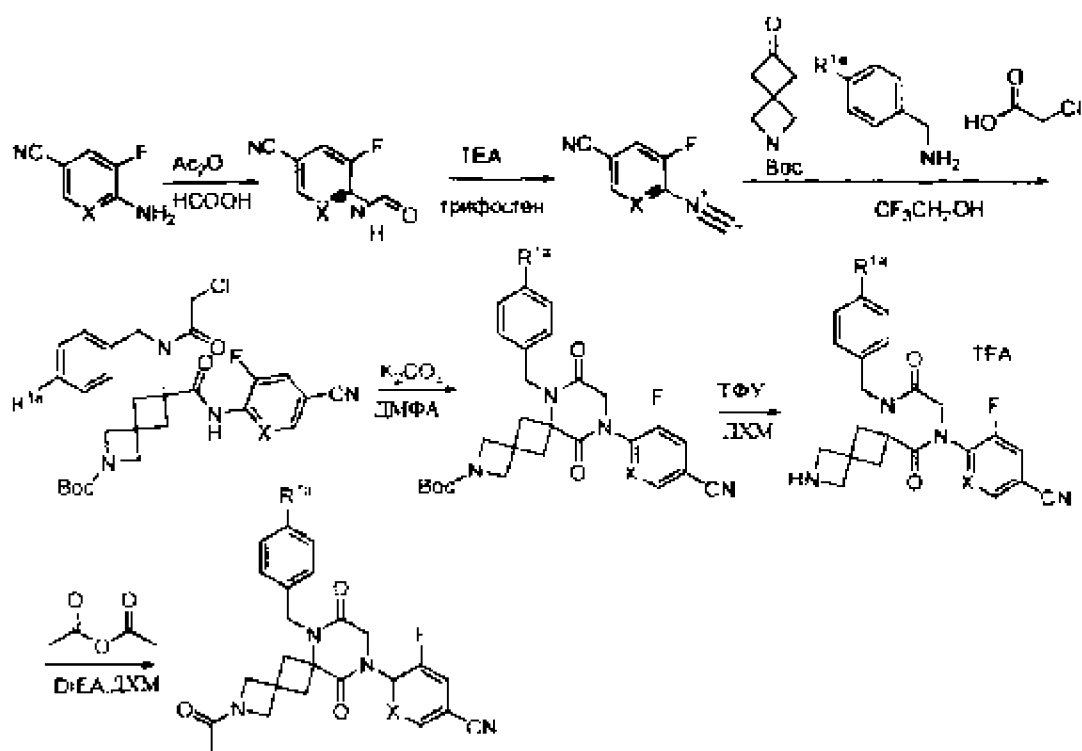
Схема 3b-1



где X представляет собой CH или N; и где  $R^{1a}$  является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[257] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 3 проиллюстрирован на Схеме 3b-2.

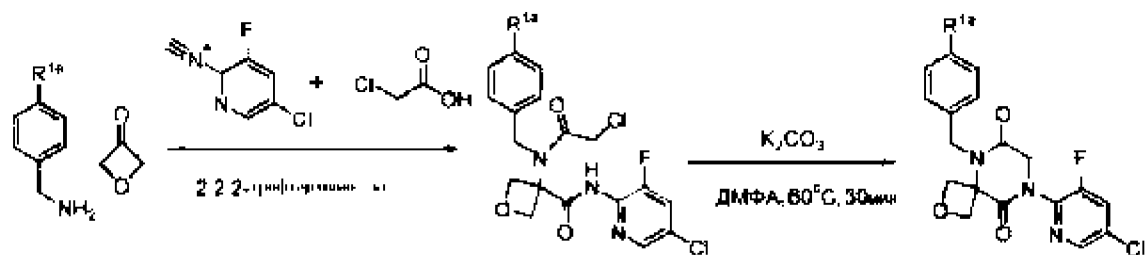
Схема 3b-2



где X представляет собой CH или N; и где  $R^{1a}$  является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[258] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 3 проиллюстрирован на Схеме 3с.

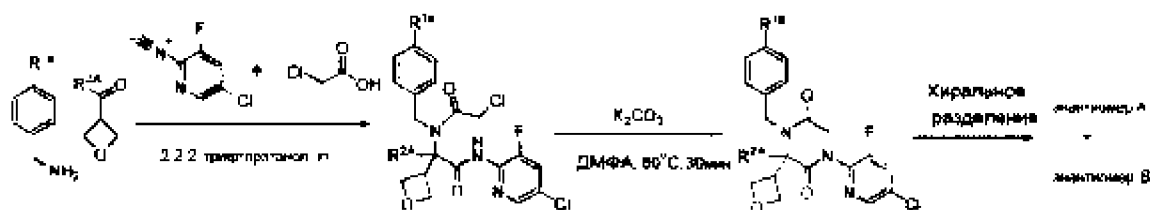
Схема 3с



где  $R^{1a}$  является таким, как определено для формулы (If), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[259] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 3 проиллюстрирован на Схеме 3d.

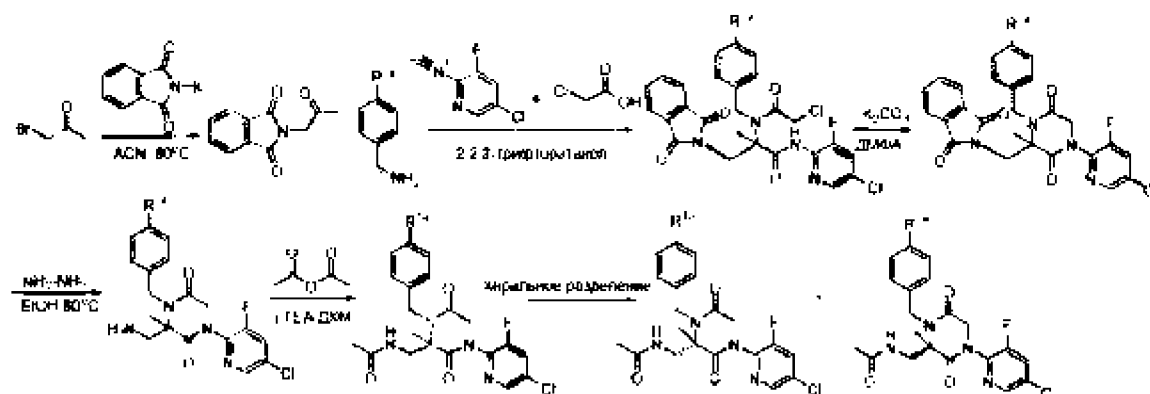
Схема 3d



где  $R^{2A}$  является таким, как определено для формулы (I), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе; и где  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина.

[260] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 3 проиллюстрирован на Схеме 3е.

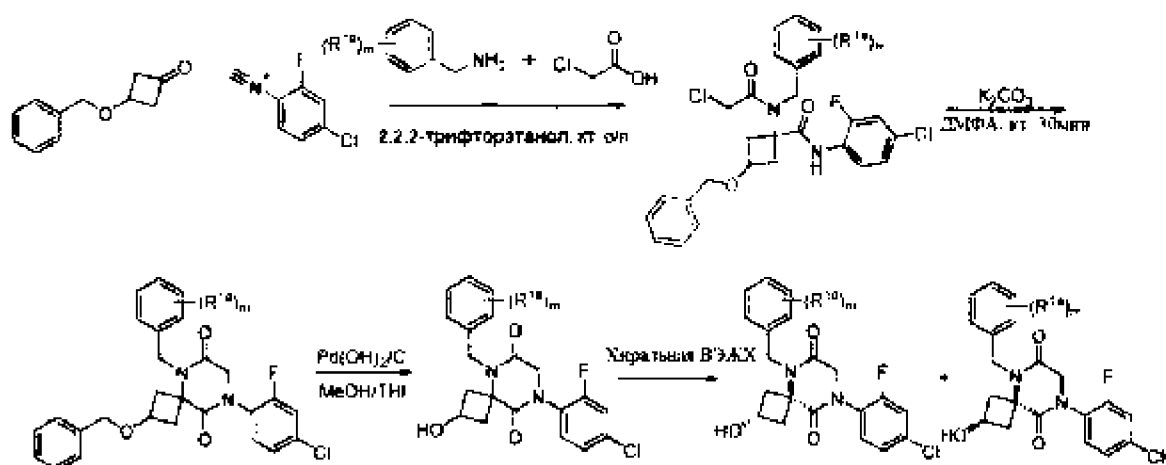
Схема 3е



где  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного диазирина.

[261] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 3 проиллюстрирован на Схеме 3f.

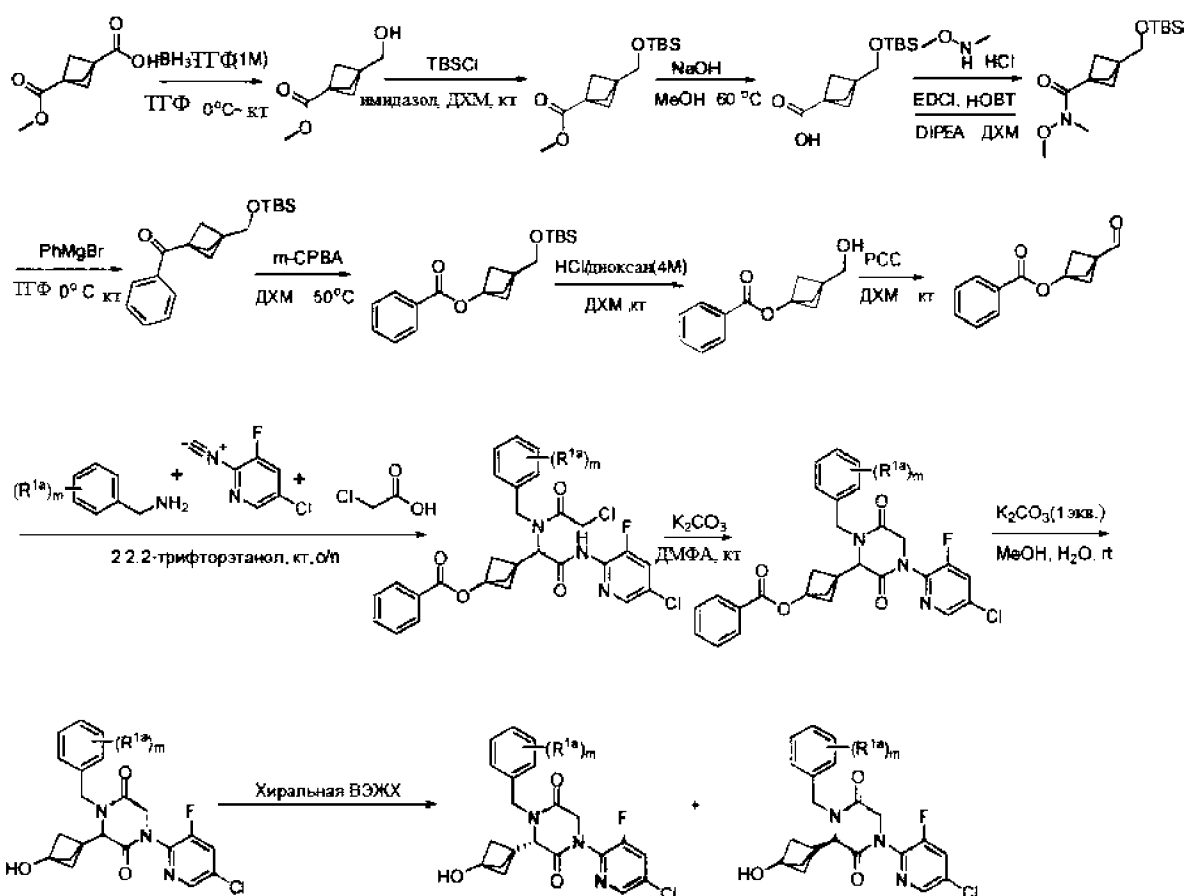
Схема 3f



где  $R^{1a}$  выбран из группы, состоящей из галогена и замещенного или незамещенного алкила; и где  $m$  равно 0, 1 или 2.

[262] Другой иллюстративный пример варианта осуществления препаративного метода на Схеме 3 проиллюстрирован на Схеме 3г.

Схема 3г



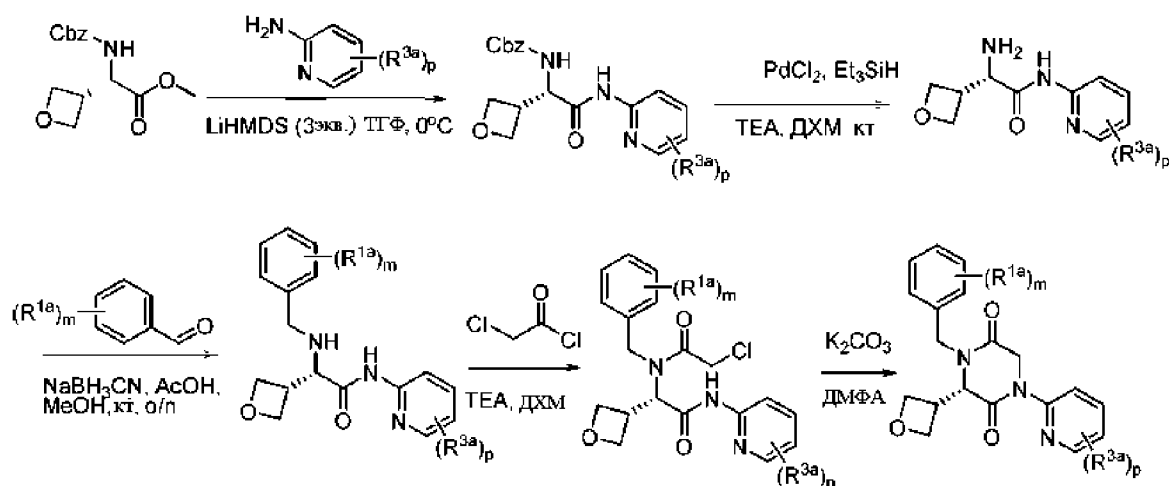


где  $R^{1a}$  и  $m$  являются такими, как определено для формулы (Ik-1), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[263] Другой иллюстративный пример препаративного метода проиллюстрирован на Схеме 4.

Схема

4



где  $R^{1a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $m$  и  $p$  являются такими, как определено для формулы (Ik-1), или любые их вариации, подробно описанные в данном документе.

[264] Конкретные неограничивающие примеры предложены в разделе «Примеры» ниже.

#### ПРИМЕРЫ

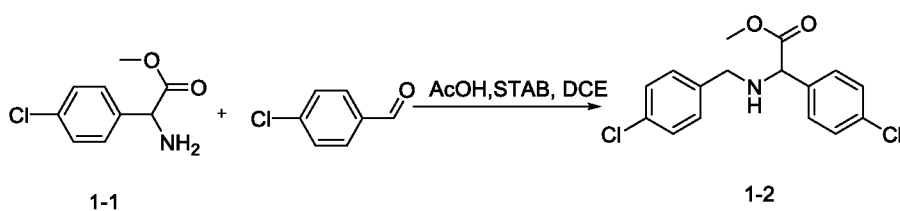
[265] Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения предложенных в данном документе композиций, применений и способов. Соединения получают с использованием общих методов, описанных выше. В следующих примерах обозначение соединения с использованием номера соединения, за которым следует конкретная буква, указывает стереоизомерную форму или смесь стереоизомеров такого соединения, что будет ясно из контекста конкретного примера. Таким образом, будет принято во внимание, что если соединение, такое как соединение 288, может существовать в виде двух отдельных стереоизомерных форм, двухбуквенные обозначения, 288A и 288B, могут использоваться в данном документе для обозначения индивидуальных стереоизомерных форм. Точно так же индивидуальные диастереомеры или их смеси, как будет ясно из приведенных ниже примеров, могут быть обозначены как 858A, 858B, 858C и 858D. Понятно, что таблицы данных, представленные в данном документе, например, Таблица А, где это применимо, будут предоставлять данные,

связанные с конкретным стереоизомером, с использованием обозначений, указанных в этих примерах. В силу используемой в данном документе терминологии также следует понимать, что определенные соединения, указанные в конкретных стереоизомерных формах в данных примерах с буквенным обозначением, могут найти аналоги в Таблице 1, где такие соединения обозначены структурой и названием.

**[266]** В примерах используются следующие сокращения: TEA (триметиламин), ДХМ (дихлорметан), (Boc)<sub>2</sub>O (ди-трет-бутилдикарбонат), EA (этилацетат), PE (петролейный эфир, ДМФА (N,N-диметилформамид), DIEA (N-этил-N-изопропилпропан-2-амин), HATU (1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат), HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол), HOBt (гидроксibenзотриазол), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), MeOH (метанол), EtOH (этанол), ИПС (iPrOH; пропан-2-ол), NMP (1-метилпирролидин-2-он), STAB (триацетоксигидроборат натрия), ACN (ацетонитрил), ТФУ (трифторуксусная кислота), DPPA (дифенилфосфорилазид), DBU (1,8-диазабицикло(5,4,0)ундец-7-ен), ТГФ (тетрагидрофуран), PPh<sub>3</sub> (трифенилфосфан), SM (исходный материал), Нех (гексан), NCS (N-хлорсукцинимид), комн. темп. (комнатная температура), DCE (дихлорэтан), FA (муравьиная кислота), CHCl<sub>3</sub> (хлороформ), BnBr (бензилбромид), HCl (хлористый водород), экв. (эквивалент), RT (время удерживания), SFC (сверхкритическая жидкостная хроматография) и DSC (бис(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат).

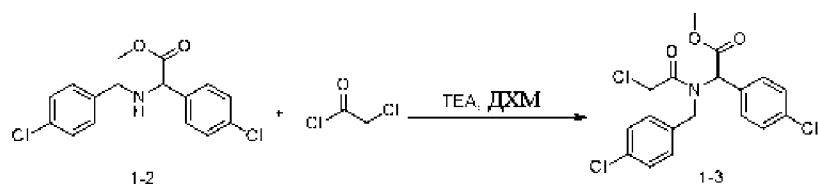
Пример 1. Синтез соединения 288

1. Синтез промежуточного соединения 1-2:



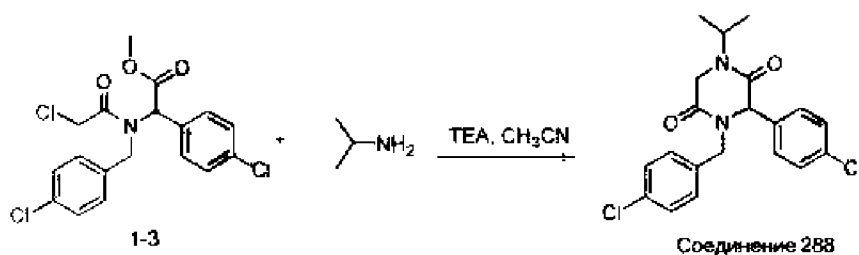
**[267]** К раствору метил-2-амино-2-(4-хлорфенил)ацетата (1,5 г, 7,51 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (20 мл) при комн. темп. прибавляли 4-хлорбензальдегид (1,05 г, 7,47 ммоль, 1,00 экв.), уксусную кислоту (900 мг, 14,99 ммоль, 2,00 экв.) и STAB (2,4 г, 11,32 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли EA (100 мл), дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,4 г (99%) метил-2-(4-хлорфенил)-2-[[4-хлорфенил)метил]амино]ацетата в виде коричневого масла.

## 2. Синтез промежуточного соединения 1-3:



**[268]** К раствору метил-2-(4-хлорфенил)-2-[[4-(4-хлорфенил)метил]амино]ацетата (2,4 г, 7,40 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30 мл) при комн. темп. по каплям прибавляли ТЕА (1,5 г, 14,82 ммоль, 2,00 экв.) и 2-хлорацетилхлорид (1 г, 8,85 ммоль, 1,20 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли ДХМ (50 мл), дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке с силикагелем с АСН и водой (3:1) с получением 2 г (67%) метил-2-[2-хлор-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетамидо]-2-(4-хлорфенил)ацетата в виде коричневого масла.

## 3. Синтез соединения 288:

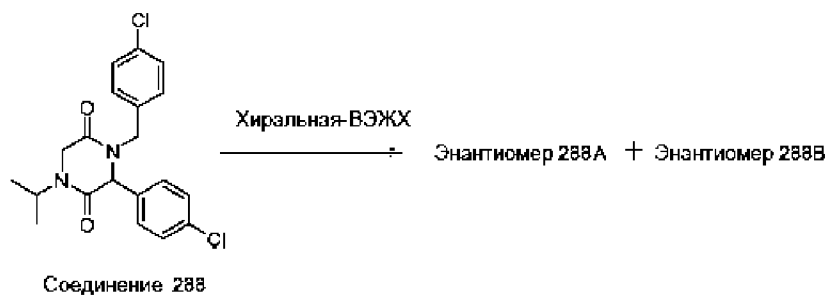


**[269]** К раствору метил-2-[2-хлор-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетамидо]-2-(4-хлорфенил)ацетата (150 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в АСН (10 мл) при комн. темп. прибавляли пропан-2-амин (66,5 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.) и ТЕА (115 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и при 80 °С в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseВЭЖХ-SHIMADZU(ВЭЖХ-10)): Колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 \* 150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и АСН (48,0% АСН до 68,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм) с получением 100 мг 3-(4-хлорфенил)-4-[(4-хлорфенил)метил]-1-(пропан-2-ил)пиперазин-2,5-диона. НРМС (ЭС) m/z 391 (M+H). <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 7,44 – 7,33 (м, 2H), 7,36 – 7,22 (м, 4H), 7,22 – 7,13 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,88 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,40 (г, J = 6,9 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 3,98 (д, J = 17,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,07 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

**[270]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 288:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 293          | M+H=392       |
| 294          | M+H=357       |
| 297          | M+H=392       |
| 298          | M+H=391       |
| 299          | M+H=375       |
| 300          | M+H=371       |
| 301          | M+H=382       |
| 302          | M+H=391       |
| 303          | M+H=375       |
| 304          | M+H=371       |
| 305          | M+H=371       |
| 306          | M+H=382       |
| 307          | M+H=382       |
| 308          | M+H=425       |
| 309          | M+H=425       |
| 310          | M+H=391       |
| 311          | M+H=375       |
| 312          | M+H=391       |
| 313          | M+H=387       |
| 314          | M+H=425       |
| 315          | M+H=426       |
| 316          | M+H=405       |
| 317          | M+H=383       |
| 318          | M+H=397,2     |
| 319          | M+H=417,1     |

#### 4. Разделение энантиомеров соединения 288: Энантиомеры 288А и 288В



**[271]** Рацемическое соединение 3-(4-хлорфенил)-4-[(4-хлорфенил)метил]-1-циклопентилпиперазин-2,5-диона (80 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Целлюлоза-SB, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А:Hex--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 В до 30 В в течение 10 мин; 220/254 нм) с получением 25,4 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 288А и 32 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 288В. Хиральные аналитические данные (Колонка: CHIRAL Целлюлоза-SB; 0,46 см x 15 см; 5 микрон; Hex (0,2% изопропиламин): EtOH=70:30 при 1 мл/мин) иллюстрирует, что энантиомер 288А представляет собой первый элюируемый пик (RT 3,3 мин) и энантиомер 288В представляет собой второй пик элюирования (RT 4,0 мин).

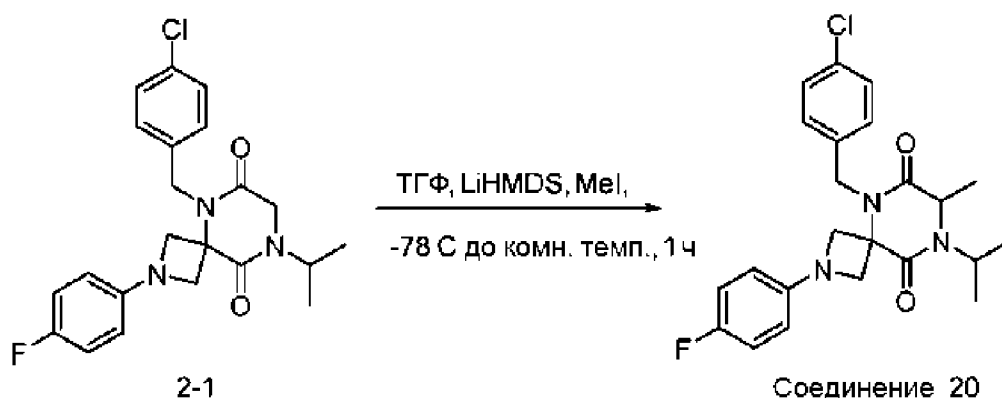
**[272]** Энантиомер 288А: НРМС (ЭС) m/z 391 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,44 – 7,34 (м, 2H), 7,39 – 7,22 (м, 4H), 7,27 – 7,13 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,87 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,39 (г, J = 6,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 17,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,07 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

**[273]** Энантиомер 288В: НРМС (ЭС) m/z 391 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,44 – 7,33 (м, 2H), 7,36 – 7,22 (м, 4H), 7,22 – 7,13 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,87 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,41 (п, J = 6,8 Гц, 1H), 4,15 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 3,97 (д, J = 17,8 Гц, 1H), 3,86 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 1,07 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (д, J = 6,9 Гц, 3H).

**[274]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 288А и 288В:

| Энантиомер № | ВЭЖХ RT (мин) | НРМС (ЭС) m/z | Условия разделения ВЭЖХ                                                         |
|--------------|---------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 293А         | 2,1           | M+H=392       | CHIRALPAK IA-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин  |
| 293В         | 2,5           | M+H=392       |                                                                                 |
| 297А         | 1,7           | M+H=392       |                                                                                 |
| 297В         | 2,3           | M+H=392       |                                                                                 |
| 629А         | 1,48          | M+H=473       | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин |
| 629В         | 1,90          | M+H=473       |                                                                                 |

Пример 2. Синтез соединения 20



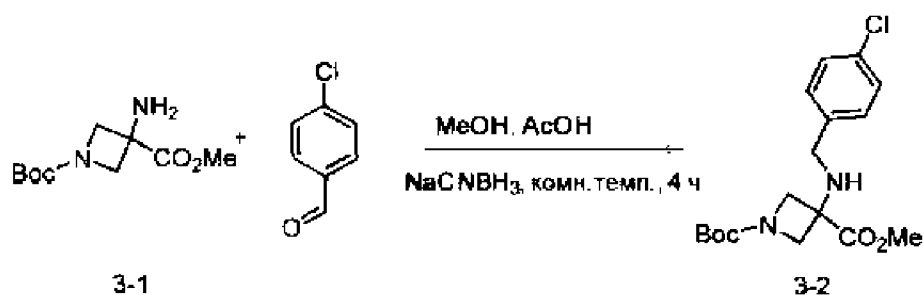
**[275]** К раствору 5-(4-хлорбензил)-2-(4-фторфенил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (20,5 мг, 0,049 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (2 мл) при -78 °С прибавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 54 мкл, 0,054 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 мин, добавляли MeI (2 М в эфире, 30 мкл, 0,059 ммоль, 1,2 экв.) в смесь, перемешивали при -78 °С в течение 5 мин, медленно нагревали до комн. темп. и разбавляли водой и EA. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-60% EtOAc в гексанах) с получением 9,9 мг (47%) 5-(4-хлорбензил)-2-(4-фторфенил)-8-изопропил-7-метил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 430,1 (M+H). <sup>1</sup>H-ЯМР (метиленхлорид-d<sub>2</sub>, 400 МГц, ч./млн.) δ 7,40 – 7,28 (м, 2H), 7,24 – 7,13 (м, 2H), 7,06 – 6,91 (м, 2H), 6,46 – 6,37 (м, 2H), 5,29 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,87 (д, J = 16,3 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,44 (гепт, J = 6,8 Гц, 1H), 4,28 – 4,14 (м, 2H), 4,03 (дд, J = 9,8, 8,2 Гц, 2H), 1,49 (д, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (дд, J = 6,9, 5,0 Гц, 6H).

**[276]** Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 20:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 329          | M+H=412,1     |

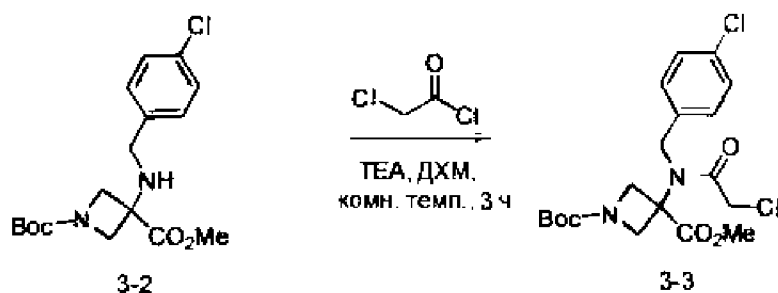
### Пример 3. Синтез соединения 65

#### 1. Синтез промежуточного соединения 3-2



[277] К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) прибавляли 4-хлорбензальдегид (4,5 г, 32,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комн. темп. К данной смеси прибавляли NaCNBH<sub>3</sub> (1,4 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (1 мл). Данную смесь продолжали перемешивать в течение 4 ч, концентрировали при пониженном давлении и разбавляли ДХМ (60 мл) и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (60 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 80 г, 0–100% EtOAc в гексанах) с получением 6,0 г (78%) 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) *m/z* 355,2 (M+H). <sup>1</sup>H-ЯМР (метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>, 400 МГц, ч./млн.) δ 7,35 (с, 4H), 4,19 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,86 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

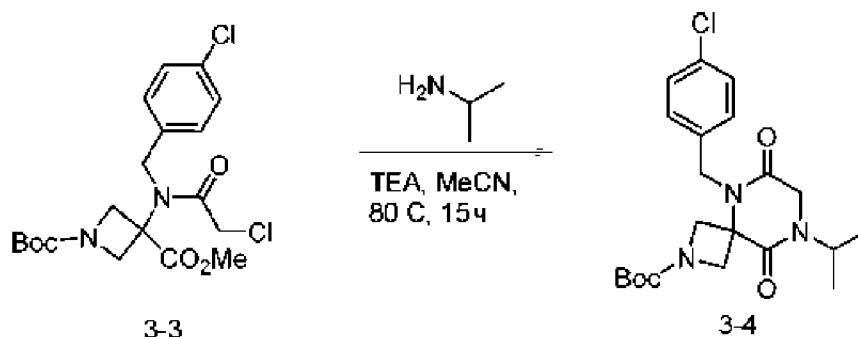
## 2. СИНТЕЗ промежуточного соединения 3-3



[278] К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (6,0 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли TEA (7,1 мл, 50,7 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (2,7 мл, 33,8 ммоль, 2,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. перед тем, как выливали в насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (200 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением промежуточного продукта, 1-

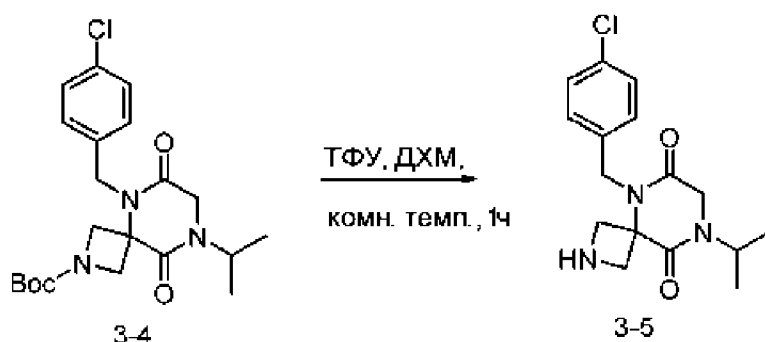
(*трет*-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС)  $m/z$  431,1 ( $M+H$ ).

### 3. Синтез промежуточного соединения 3-4



[279] К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата (16,9 ммоль, 1,0 экв., предполагая выход 100%) в ACN (300 мл) прибавляли изопропиламин (2,9 мл, 33,9 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (7,1 мл, 50,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали до 80 °C в течение 15 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0–100% EtOAc в гексанах) с получением 6,5 г (91%) *трет*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде окрашенного твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  366,1 ( $M+H-^t\text{Bu}$ ).

### 4. Синтез промежуточного соединения 3-5

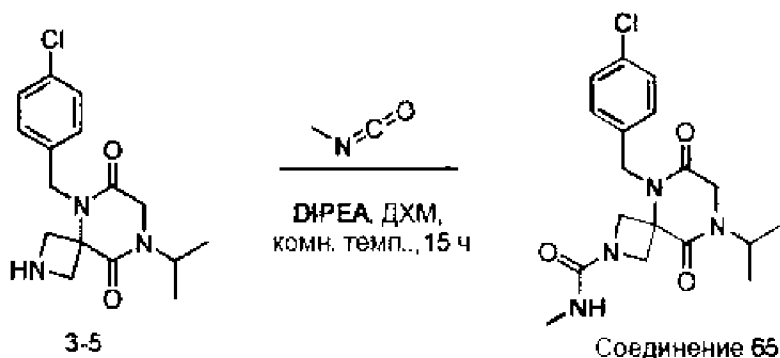


[280] К раствору *трет*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (6,5 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) прибавляли ТФУ (12 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. концентрировали, разбавляли насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-50% MeOH в ДХМ) с получением 4,1 г (83%) 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде белого твердого вещества с металлическим



оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  322,1 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР (дихлорметан- $d_2$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,36 – 7,32 (м, 2H), 7,28 – 7,24 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,85 (п,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 4,30 – 4,19 (м, 4H), 4,00 (с, 2H), 1,24 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

#### 5. Синтез Соединения 65



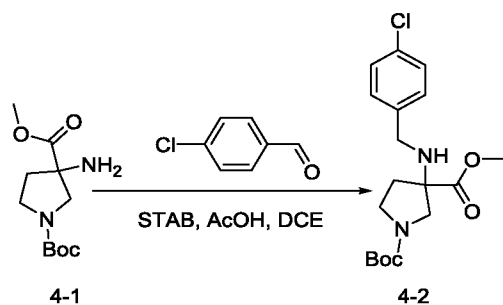
**[281]** К раствору 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (20 мг, 0,062 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,2 мл) прибавляли DIEA (22 мкл, 0,12 ммоль, 2,0 экв.) и метилизоцианат (5,0 мг, 0,093 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 ч при комн. темп., концентрировали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 микрон C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 8,6 мг (37%) 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-*N*-метил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  379,1 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,39 – 7,34 (м, 2H), 7,32 – 7,27 (м, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,75 (гепт,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 4,41 – 4,37 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 4,07 – 4,04 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,24 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

**[282]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 65:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 64           | M+H=380,1       |
| 66           | M+H=445,2       |
| 67           | M+H=413,1       |
| 68           | M+H=399,1       |
| 69           | M+H=384,1       |
| 70           | M+H=439,2       |

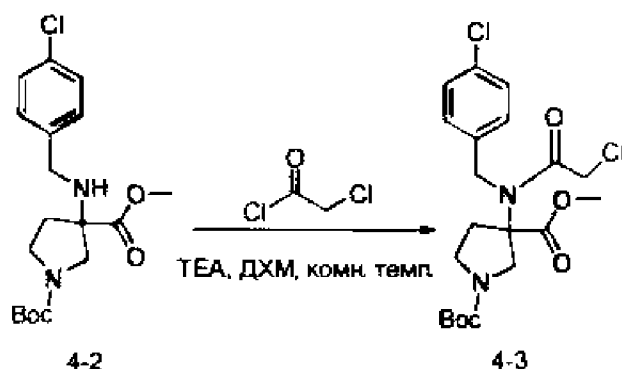
#### Пример 4. Синтез соединения 373

##### 1. Синтез промежуточного соединения 4-2



**[283]** К раствору 1-трет-бутил-3-метил-3-аминопирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,9 г, 7,78 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (30 мл) при комн. темп. прибавляли 4-хлорбензальдегид (1,1 г, 7,83 ммоль, 1,0 экв.) и уксусную кислоту (934 мг, 15,55 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комн. темп. К данной смеси порциями прибавляли STAB (2,5 г, 11,80 ммоль, 1,50 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение 1,5 ч, погасили водой (20 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали водным  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ в следующих условиях: (колонка, силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: ACN, от 65% В до 75% В градиента в течение 20 мин; детектор, УФ 210/254 нм) с получением 2,2 г (77%) 1-трет-бутил-3-метил-3-[[4-хлорфенил)метил]амино]пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде коричневого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  313 ( $M+H-56$ ).

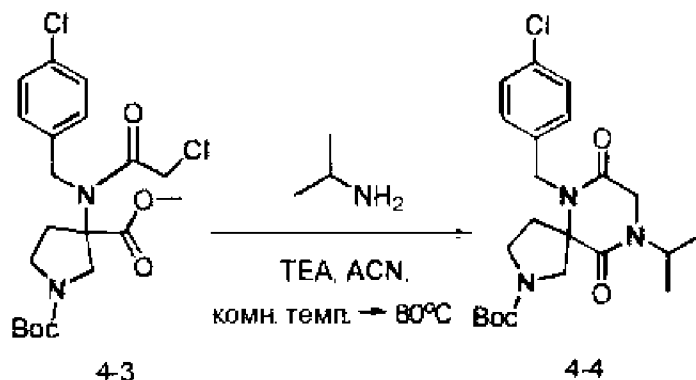
## 2. Синтез промежуточного соединения 4-3



**[284]** К раствору 1-трет-бутил-3-метил-3-[[4-хлорфенил)метил]амино]пирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,28 г, 6,18 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) охлаждали до 0 °С прибавляли 2-хлорацетилхлорид (3,12 г, 27,62 ммоль, 4,50 экв.) и TEA (5,63 г, 55,64 ммоль, 9,00 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., погасили водой (20 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл),

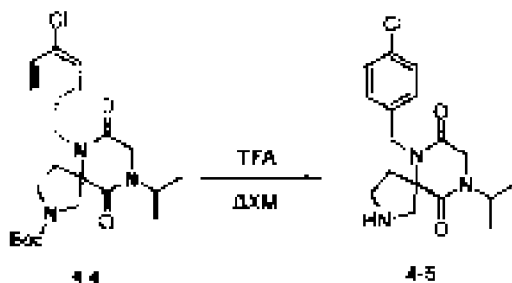
сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,9 г 1-трет-бутил-3-метил-3-[2-хлор-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетида] пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде коричневого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  389 (M+H-56).

### 3. Синтез промежуточного соединения 4-4



[285] К раствору 1-трет-бутил-3-метил-3-[2-хлор-N-[(4-хлорфенил)метил]ацетида]пирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,9 г, 6,51 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (30 мл) при комн. темп. прибавляли пропан-2-амин (1,9 г, 32,14 ммоль, 5,00 экв.) и TEA (5,3 г, 8,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., а затем нагревали до 80 °С в течение ночи. На следующий день смесь охлаждали до комн. темп. концентрировали при пониженном давлении, очищали обращенно-фазной ВЭЖХ в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ), В: ACN, от 20% В до 25% В градиента в течение 20 мин; детектор, УФ 210/254 нм с получением 2,4 г (85%) трет-бутил-6-[(4-хлорфенил)метил]-7,10-диоксо-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  380 (M+H-56).

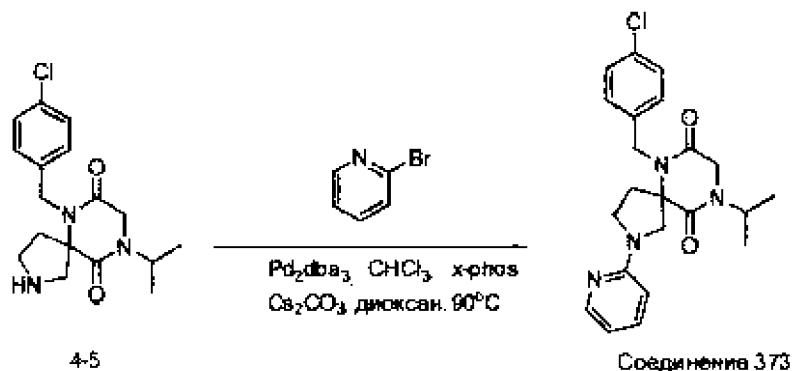
### 4. Синтез промежуточного соединения 4-5



[286] К раствору трет-бутил-6-[(4-хлорфенил)метил]-7,10-диоксо-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (2,4 г, 5,51 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) при комн. темп. прибавляли ТФУ (8 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комн. темп. pH раствора довели до 9 с помощью гидроксида натрия (6 N, ~3

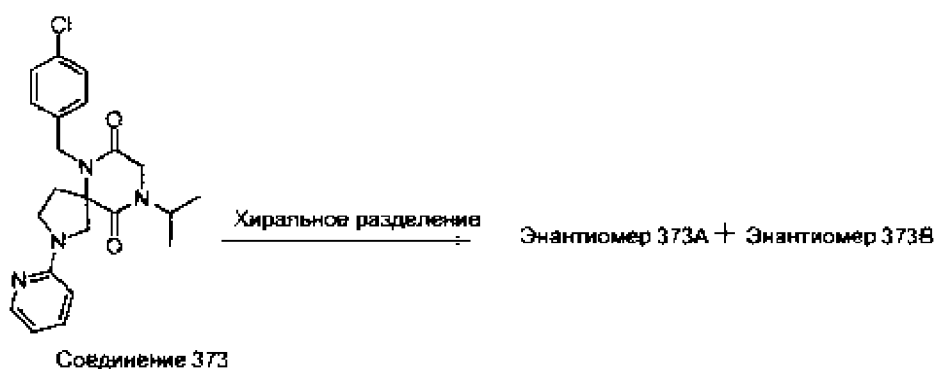
мл). Смесь разбавляли водой и дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,7 г (92%) 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде коричневого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  336 (M+H).

#### 5. Синтез Соединения 373



**[287]** К раствору 2-бромпиридина (200 мг, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) прибавляли 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-дион (94 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (62 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.), Xphos (57 мг, 0,12 ммоль, 0,20 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (389 мг, 1,19 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи, охлаждали до комн. темп. Фильтровали для удаления твердых веществ и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseВЭЖХ-SHIMADZU(ВЭЖХ-10)): Колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD., 5 мкм, 19 \* 150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (39,0% ACN до 53,0% градиент в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм с получением 15 мг (6%) 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  413 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (300 МГц, метанол- $d_4$ , ч./млн.):  $\delta$  8,01 – 7,93 (м, 1H), 7,50 (ддд,  $J$  = 8,9, 7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,28 – 7,19 (м, 2H), 7,10 (д,  $J$  = 8,4 Гц, 2H), 6,61 (дд,  $J$  = 6,9, 5,2 Гц, 1H), 6,41 (д,  $J$  = 8,6 Гц, 1H), 4,76 – 4,54 (м, 3H), 4,16 (с, 2H), 3,97 (д,  $J$  = 11,9 Гц, 1H), 3,75 (д,  $J$  = 11,8 Гц, 1H), 3,66 – 3,42 (м, 2H), 2,62 – 2,38 (м, 2H), 1,20 (дд,  $J$  = 6,8, 1,4 Гц, 6H).

#### 6. Отделение энантиомеров соединения 373



**[288]** Рацемическое соединение 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиرو[4.5]декан-7,10-диона (80 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (препаративная ВЭЖХ-009): Колонка: Chiralpak IC, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 15 мл/мин; изократическое разведение в течение 21 мин; 220/254 нм) с получением 28,7 мг (36%, первый элюируемый пик) энантиомера 373А и 29 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 373В в виде белых твердых веществ. Хиральные аналитические данные (CHIRALPAK IC-3; 0,46 см x 5 см; 3 мкм; Нех (0,1% DEA): EtOH=55:45 при 1 мл/мин) иллюстрирует, что энантиомер 373А представляет собой первый элюируемый пик (RT 2,2 мин) и энантиомер 373В представляет собой второй элюируемый пик (RT 3,2 мин). Энантиомер 373А: НРМС (ЭС) m/z 413 (M+H). <sup>1</sup>H-ЯМР: (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, ч./млн.) δ 7,97 (ддд, J = 5,2, 1,9, 0,9 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J = 8,8, 7,1, 1,9 Гц, 1H), 7,28 – 7,18 (м, 2H), 7,10 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 6,61 (ддд, J = 7,2, 5,1, 0,9 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 8,6 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,76 – 4,54 (м, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,97 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,66 – 3,42 (м, 2H), 2,62 – 2,38 (м, 2H), 1,20 (дд, J = 6,8, 1,4 Гц, 6H).

**[289]** Энантиомер 373В: НРМС (ЭС) m/z 413 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР: (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,01 – 7,93 (м, 1H), 7,50 (ддд, J = 8,8, 7,2, 1,9 Гц, 1H), 7,28 – 7,18 (м, 2H), 7,10 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 6,61 (дд, J = 6,9, 5,4 Гц, 1H), 6,41 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,76 – 4,54 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,97 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,75 (д, J = 11,8 Гц, 1H), 3,66 – 3,42 (м, 2H), 2,62 – 2,38 (м, 2H), 1,20 (дд, J = 6,9, 1,4 Гц, 6H).

**[290]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 373:

#### Условия разделения ВЭЖХ

| Символ | УСЛОВИЯ ВЭЖХ                                                                          |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| А      | Регенерированная Chiral IA; 0,46 см x 10 см; 5 микрон<br>;Нех:EtOH=50:50 при 1 мл/мин |

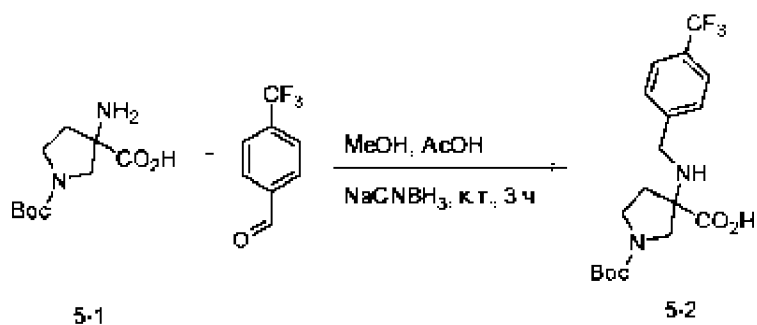
|          |                                                                                                 |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B</b> | Регенерированная IA; 0,46 см х 10 см; 5 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин |
| <b>C</b> | CHIRALPAK IA-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин                 |
| <b>D</b> | CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микро; Hex(0,1% DEA):EtOH=55:45 при 1 мл/мин                  |
| <b>E</b> | CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин                 |
| <b>F</b> | CHIRALPAK IC-3; 0,46 см х 5 см; 3 микро; Hex(0,1% DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин                  |
| <b>G</b> | CHIRALART Целлюлоза-SB; 0,46 см х 10 см; 3 микрон; Hex (0,1% DEA):EtOH = 50:50 при 1 мл/мин     |
| <b>H</b> | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см х 10 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин       |

| Энантиомер № | HPLC (ЭС) m/z | Время удерживания (мин) | Условия разделения ВЭЖХ |
|--------------|---------------|-------------------------|-------------------------|
| 375A         | M+H=412       | 3,4                     | A                       |
| 375B         | M+H=412       | 4,1                     |                         |
| 377A         | M+H=427       | 2,9                     | D                       |
| 377B         | M+H=427       | 3,7                     |                         |
| 351A         | M+H=414       | 3,0                     | C                       |
| 351B         | M+H=414       | 4,9                     |                         |
| 353A         | M+H=414       | 3,8                     | C                       |
| 353B         | M+H=414       | 5,0                     |                         |
| 355A         | M+H=427       | 2,0                     | E                       |
| 355B         | M+H=427       | 4,0                     |                         |
| 357A         | M+H=431       | 1,7                     | D                       |
| 357B         | M+H=431       | 2,3                     |                         |
| 359A         | M+H=414       | 2,6                     | C                       |
| 359B         | M+H=414       | 3,9                     |                         |
| 361A         | M+H=443       | 3,8                     | B                       |
| 361B         | M+H=443       | 5,5                     |                         |
| 363A         | M+H=429       | 2,6                     | C                       |

| Энантиомер № | НМС (ЭС)<br>m/z | Время удерживания (мин) | Условия разделения ВЭЖХ |
|--------------|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| 363B         | M+H=429         | 3,6                     |                         |
| 365A         | M+H=416         | 2,4                     | B                       |
| 365B         | M+H=416         | 3,8                     |                         |
| 379A         | M+H=393         | 2,4                     | E                       |
| 379B         | M+H=393         | 2,9                     |                         |
| 381A         | M+H=407         | 2,1                     | E                       |
| 381B         | M+H=407         | 2,5                     |                         |
| 383A         | M+H=421         | 3,0                     | F                       |
| 383B         | M+H=421         | 3,6                     |                         |
| 369A         | M+H=419         | 2,7                     | D                       |
| 369B         | M+H=419         | 3,4                     |                         |
| 371A         | M+H=455         | 2,8                     | G                       |
| 371B         | M+H=455         | 3,7                     |                         |
| 385A         | M+H=456         | 1,6                     | E                       |
| 385B         | M+H=456         | 3,1                     |                         |
| 387A         | M+H=437         | 3,3                     | H                       |
| 387B         | M+H=437         | 4,8                     |                         |

### Пример 5. Синтез соединения 108

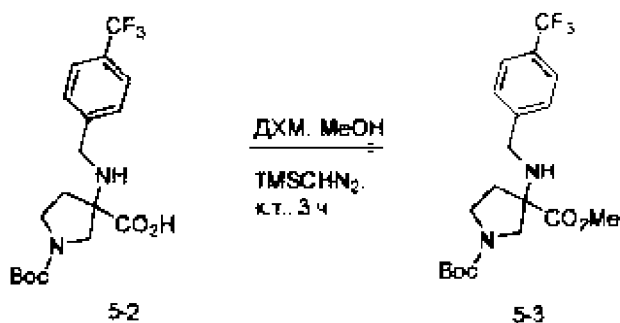
#### 1. Синтез промежуточного соединения 5-2



**[291]** К раствору 3-амино-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (7,0 г, 30,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (80 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (5,6 г, 31,9 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., добавляли NaCNBH<sub>3</sub> (2,9 г, 45,6 ммоль, 1,5 экв.) и AcOH (0,5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Смесь, содержащую 1-(*трет*-

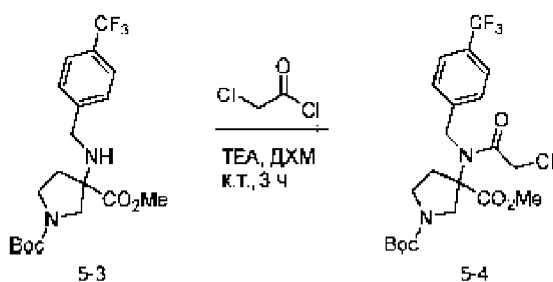
бутоксикарбонил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоновую кислоту, использовали непосредственно на следующей стадии. НРМС (ЭС)  $m/z$  389,2 (M+H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 5-3



[292] К раствору, содержащему 1-(*tert*-бутоксикарбонил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоновую кислоту (30,4 ммоль, 1,0 экв.), полученному предыдущей реакцией, прибавляли ДХМ (100 мл) и (триметилсилил)дiazометан (2 М в гексанах, 45,6 мл, 91,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп., добавляли АсОН (5,0 г), концентрировали на силикагеле (30 г) и очищали хроматографией на силикагеле (120 г, 0–100% EtOAc в гексанах) с получением 7,4 г (61% за стадии) 1-(*tert*-бутил)-3-метил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  403,2 (M+H).

## 3. Синтез промежуточного соединения 5-4

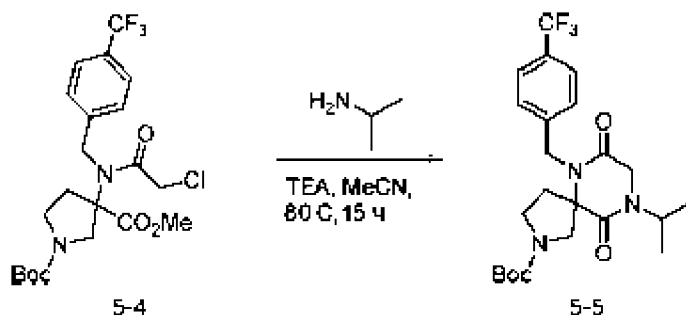


[293] К раствору 1-(*tert*-бутил)-3-метил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (7,4 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли TEA (7,7 мл, 84,9 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (2,9 мл, 36,8 ммоль, 2,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. перед тем, как выливали в насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали



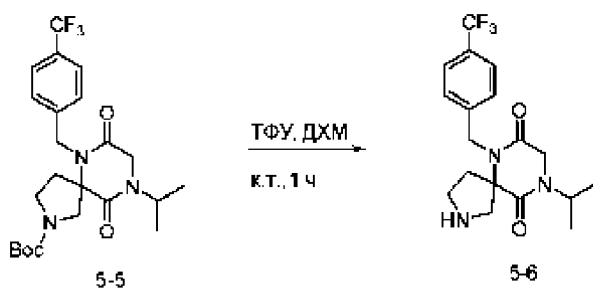
с получением промежуточного продукта, 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)пирролидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС)  $m/z$  379,1 ( $M+H-Boc$ ).

#### 4. Синтез промежуточного соединения 5-5



**[294]** К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (18,4 ммоль, 1,0 экв., предполагая выход 100%) в ACN (300 мл) прибавляли изопропиламин (4,7 мл, 55,1 ммоль, 3,0 экв.) и TEA (7,7 мл, 55,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 80 °C в течение 15 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0–100% EtOAc в гексанах) с получением смеси промежуточных продуктов, содержащей *трет*-бутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат. НРМС (ЭС)  $m/z$  414,2 ( $M+H-^tBu$ ).

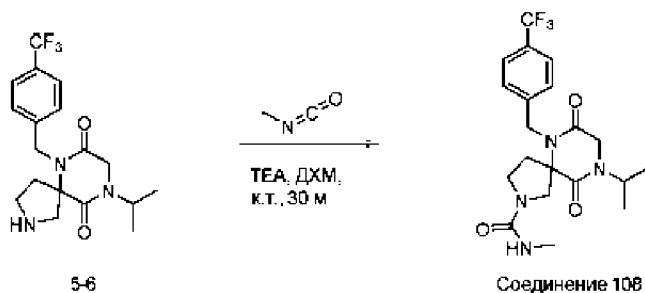
#### 5. Синтез промежуточного соединения 5-6



**[295]** К раствору *трет*-бутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (18,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) прибавляли ТФУ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. концентрировали, разбавляли насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-50% MeOH в ДХМ с 1% TEA) с получением 2,8 г (41% за 3 стадии) 9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  370,2 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (дихлорметан- $d_2$ , 400

МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,65 – 7,60 (м, 2H), 7,39 – 7,33 (м, 2H), 4,93 – 4,65 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,46 – 3,40 (м, 1H), 3,16 (ддд,  $J = 11,3, 8,2, 5,3$  Гц, 1H), 3,00 (ддд,  $J = 11,3, 8,1, 6,7$  Гц, 1H), 2,92 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 2,45 (ддд,  $J = 13,6, 8,3, 6,7$  Гц, 1H), 1,98 (ддд,  $J = 13,5, 8,0, 5,2$  Гц, 1H), 1,23 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

#### 6. Синтез соединения 108



**[296]** К раствору 9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (50 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) прибавляли TEA (27 мг, 0,27 ммоль, 2,0 экв.) и метилизоцианат (15 мг, 0,27 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 микрон C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 49 мг (85%) 9-изопропил-*N*-метил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамида в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  327,2 ( $M+H$ ).  $^1H$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,67 – 7,62 (м, 2H), 7,43 – 7,36 (м, 2H), 4,95 (д,  $J = 17,0$  Гц, 1H), 4,79 – 4,65 (м, 2H), 4,18 (д,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 3,95 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 3,59 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 3,52 – 3,43 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,49 – 2,33 (м, 2H), 1,24 (дд,  $J = 6,8, 1,3$  Гц, 6H).

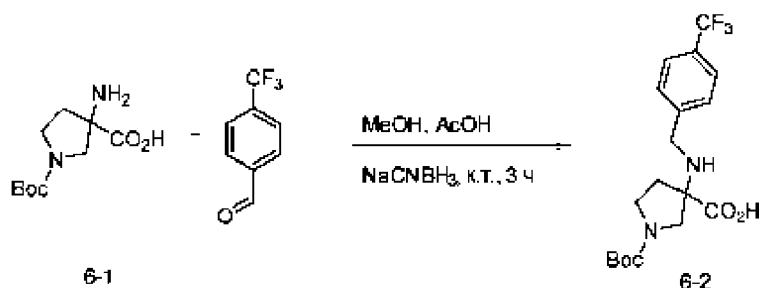
**[297]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 108:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 107          | $M+H=413,2$     |
| 109          | $M+H=489,2$     |
| 1            | $M+H=467,2$     |
| 110          | $M+H=428,2$     |
| 111          | $M+H=490,2$     |
| 112          | $M+H=469,2$     |
| 113          | $M+H=490,2$     |
| 114          | $M+H=493,2$     |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 115          | M+H=507,2     |
| 116          | M+H=441,2     |
| 117          | M+H=455,2     |
| 118          | M+H=453,2     |
| 119          | M+H=407       |
| 120          | M+H=379       |
| 121          | M+H=393       |
| 122          | M+H=419       |
| 123          | M+H=455       |

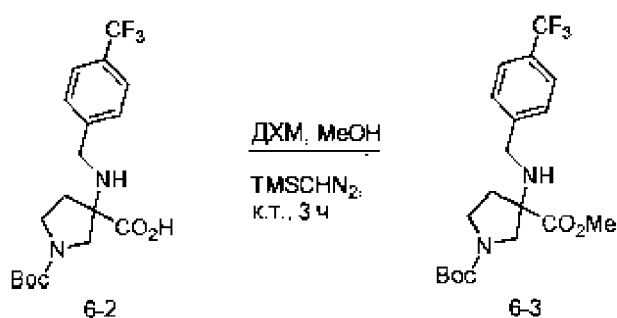
#### Пример 6. Синтез соединения 76

##### 1. Синтез промежуточного соединения 6-2



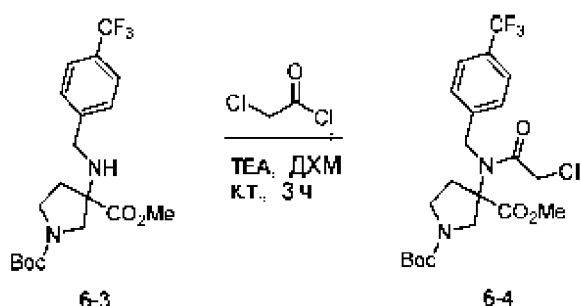
**[298]** К раствору 3-амино-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (7,0 г, 30,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (80 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (5,6 г, 31,9 ммоль, 1,05 экв.), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. К данной смеси прибавляли NaCNBH<sub>3</sub> (2,9 г, 45,6 ммоль, 1,5 экв.) и AcOH (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. с получением раствора, содержащего 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоновой кислоты, которую использовали для следующей реакции без обработки. HPMC (ЭС) m/z 389,2 (M+H).

##### 2. Синтез промежуточного соединения 6-3



[299] К раствору, содержащему 1-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоновую кислоту (30,4 ммоль, 1,0 экв.) с предыдущей стадии прибавляли ДХМ (100 мл) и (триметилсилил)дiazометан (2 М в гексанах, 45,6 мл, 91,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп., погасили AcOH (5 г), концентрировали на 30 г SiO<sub>2</sub> и очищали хроматографией на силикагеле (120 г, 0–100% EtOAc в гексанах) с получением 7,4 г (61% за 2 стадии) 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) *m/z* 403,15 (M+H).

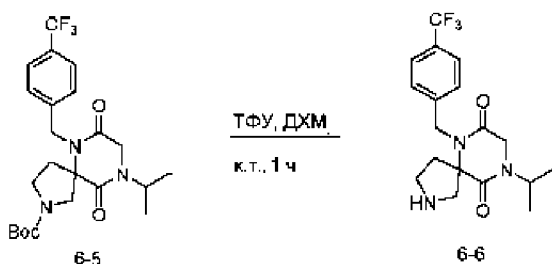
### 3. Синтез промежуточного соединения 6-4



[300] К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (7,4 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0 °С прибавляли TEA (7,7 мл, 84,9 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (2,9 мл, 36,8 ммоль, 2,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (200 мл), и слои разделяли. Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением промежуточного продукта, 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)пирролидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) *m/z* 379,1 (M+H-Boc).

### 4. Синтез промежуточного соединения 6-5

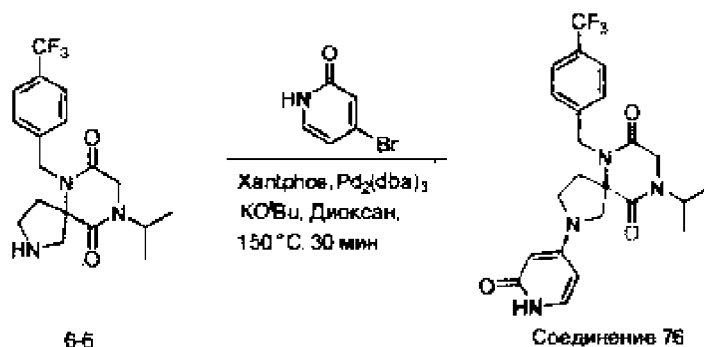
### 5. Синтез промежуточного соединения 6-6



**[302]** К раствору *трет*-бутил-9-изопропил-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (18,4 ммоль, 1,0 экв.) с предыдущей стадии в ДХМ (40 мл) прибавляли ТФУ (20 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., концентрировали, разбавляли насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0–50%  $\text{MeOH}$  в ДХМ с 1%  $\text{TEA}$ ) с получением 2,8 г (41% за 3 стадии) 9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде темного липкого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  370,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (дихлорметан- $d_2$ , 400 МГц,  $ч./млн.$ )  $\delta$  7,65 – 7,60 (м, 2H), 7,39 – 7,33 (м, 2H), 4,93 – 4,65 (м, 3H), 4,02 (с, 2H), 3,46 – 3,40 (м, 1H), 3,16 (ddd,  $J = 11,3, 8,2, 5,3$  Гц, 1H), 3,00 (ddd,  $J = 11,3, 8,1, 6,7$  Гц, 1H), 2,92 (д,  $J = 12,1$  Гц,

1H), 2,45 (ддд,  $J = 13,6, 8,3, 6,7$  Гц, 1H), 1,98 (ддд,  $J = 13,5, 8,0, 5,2$  Гц, 1H), 1,23 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

#### 6. Синтез соединения 76



**[303]** К смеси 9-изопропил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (50 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутоксид калия (61 мг, 0,54 ммоль, 4,0 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (12 мг, 0,014 ммоль, 0,1 экв.) и *xantphos* (16 мг, 0,027 ммоль, 0,2 экв.) объединяли в 5 мл микроволновом сосуде (5 мл) прибавляли 4-бромпиридин-2(1H)-он (47 мг, 0,27 ммоль, 2,0 экв.) и диоксан (2 мл). Смесь герметично закрывали и нагревали при 150 °C в микроволновом реакторе в течение 30 мин, фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 4,8 мг (8%) 9-изопропил-2-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  463,2 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  8,18 (с, 1H), 7,62 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,41 – 7,36 (м, 2H), 7,20 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 5,88 (дд,  $J = 7,4, 2,4$  Гц, 1H), 5,30 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H), 4,99 (д,  $J = 16,9$  Гц, 1H), 4,79 – 4,68 (м, 2H), 4,23 (д,  $J = 2,0$  Гц, 2H), 3,88 (д,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 3,66 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 3,57 – 3,49 (м, 2H), 2,67 – 2,46 (м, 2H), 1,26 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

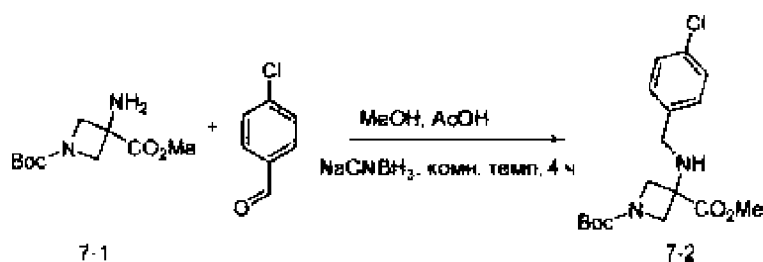
**[304]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 76:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 127          | M+H=412         |
| 128          | M+H=413         |
| 129          | M+H=427         |
| 71           | M+H=414         |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 72           | M+H=461,2     |
| 73           | M+H=448,2     |
| 74           | M+H=414       |
| 75           | M+H=427       |
| 92           | M+H=431       |
| 77           | M+H=475,2     |
| 78           | M+H=416       |
| 79           | M+H=414       |
| 80           | M+H=443       |
| 81           | M+H=429       |
| 82           | M+H=399,1     |
| 83           | M+H=439,2     |
| 84           | M+H=427,2     |
| 85           | M+H=425,2     |
| 86           | M+H=443,2     |
| 93           | M+H=441,2     |
| 94           | M+H=441,1     |
| 87           | M+H=443,2     |
| 95           | M+H=438,2     |
| 96           | M+H=438,2     |
| 97           | M+H=456,1     |
| 98           | M+H=456,2     |
| 88           | M+H=472,2     |
| 89           | M+H=490,2     |
| 90           | M+H=472,1     |
| 91           | M+H=490,1     |

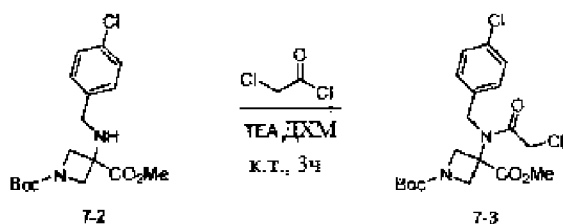
Пример 7. Синтез соединения 49

1. Синтез промежуточного соединения 7-2



**[305]** К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) прибавляли 4-хлорбензальдегид (4,5 г, 32,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч. при комн. темп. К данной смеси прибавляли NaCNBH<sub>3</sub> (1,4 г, 21,7 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (1 мл). Смесь продолжали перемешивать в течение 4 ч, концентрировали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (60 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 80 г, 0–100% EtOAc в гексанах) с получением 6,0 г (78%) 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) *m/z* 355,2 (M+H). <sup>1</sup>H-ЯМР (метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>, 400 МГц, *ч./млн.*) δ 7,35 (с, 4H), 4,19 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,86 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,68 (с, 2H), 1,46 (с, 9H).

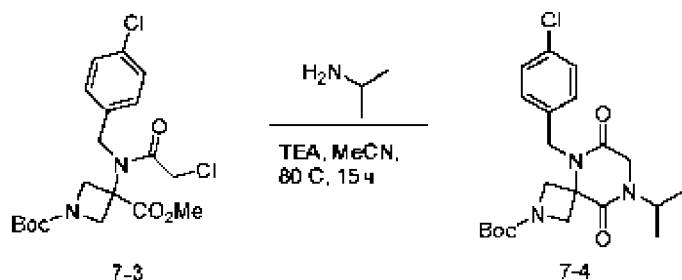
## 2. Синтез промежуточного соединения 7-3



**[306]** К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-((4-хлорбензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (6,0 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли TEA (7,1 мл, 50,7 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (2,7 мл, 33,8 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (200 мл). Водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали с получением промежуточного продукта, 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС) *m/z* 431,1 (M+H).

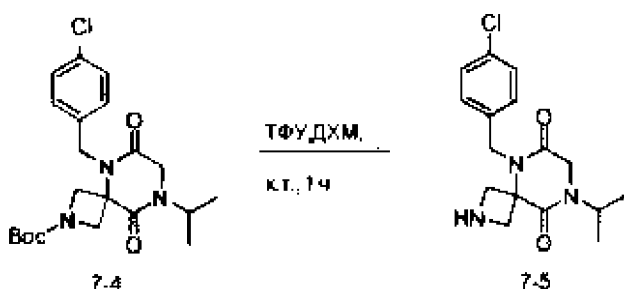


## 3. Синтез промежуточного соединения 7-4



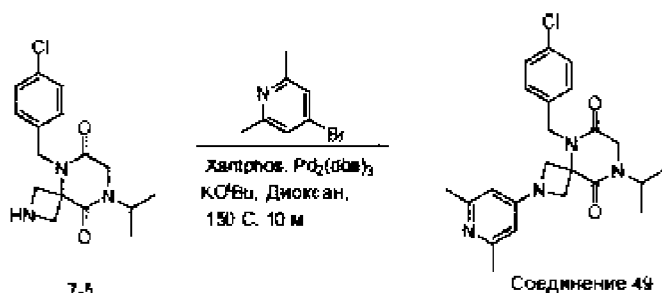
[307] К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата (16,9 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (300 мл) прибавляли изопропиламин (2,9 мл, 33,9 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (7,1 мл, 50,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0–100% EtOAc в гексанах) с получением 6,5 г (91%) *трет*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде окрашенного твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  366,1 ( $M+H^+Bu$ ).

## 4. Синтез промежуточного соединения 7-5



[308] К раствору *трет*-бутил-5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (6,5 г, 15,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) прибавляли ТФУ (12 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., концентрировали, разбавляли насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические промывки сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 40 г, 0-50% MeOH в ДХМ) с получением 4,1 г (83%) 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  322,1 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (дихлорметан- $d_2$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,36 – 7,32 (м, 2H), 7,28 – 7,24 (м, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,85 (п,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 4,30 – 4,19 (м, 4H), 4,00 (с, 2H), 1,24 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

## 5. Синтез соединения 49



**[309]** К смеси 5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (50 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), *трет*-бутоксид калия (70 мг, 0,62 ммоль, 4,0 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (7 мг, 0,008 ммоль, 0,05 экв.) и *xantphos* (9 мг, 0,016 ммоль, 0,1 экв.), объединенной в микроволновом сосуде (5 мл), прибавляли 4-бром-2,6-диметилпиридин (58 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.) и диоксан (2 мл). Смесь герметично закрывали, нагревали при 150 °С в микроволновом реакторе в течение 10 мин, фильтровали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 7,1 мг (10%) 5-(4-хлорбензил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-8-изопропил-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  427,15 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (метиленхлорид- $d_2$ , 400 МГц, *ч./млн.*)  $\delta$  7,42 – 7,33 (м, 2H), 7,24 – 7,17 (м, 2H), 6,07 (с, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,84 (п,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 4,62 (дд,  $J = 9,5, 1,1$  Гц, 2H), 4,25 (дд,  $J = 9,5, 1,1$  Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 2,57 (с, 6H), 1,25 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

**[310]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 49:

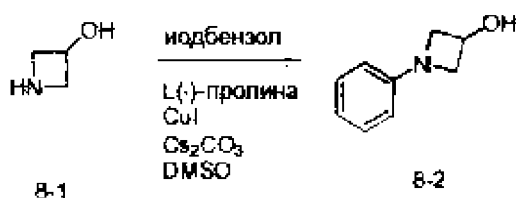
| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 2            | $M+H=398$       |
| 3            | $M+H=416$       |
| 4            | $M+H=432$       |
| 5            | $M+H=432$       |
| 6            | $M+H=399,1$     |
| 7            | $M+H=399$       |
| 8            | $M+H=399$       |
| 9            | $M+H=413$       |
| 10           | $M+H=413$       |
| 11           | $M+H=400$       |
| 12           | $M+H=400$       |
| 13           | $M+H=413,1$     |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 14           | M+H=413,1     |
| 15           | M+H=413,1     |
| 16           | M+H=413       |
| 17           | M+H=417       |
| 18           | M+H=417       |
| 19           | M+H=400       |
| 21           | M+H=402,2     |
| 22           | M+H=405,1     |
| 23           | M+H=400       |
| 24           | M+H=400       |
| 25           | M+H=400       |
| 26           | M+H=402,2     |
| 27           | M+H=424,1     |
| 28           | M+H=415,1     |
| 29           | M+H=449,1     |
| 30           | M+H=393,2     |
| 31           | M+H=447,2     |
| 32           | M+H=405,1     |
| 33           | M+H=405,1     |
| 34           | M+H=439,1     |
| 35           | M+H=457,2     |
| 36           | M+H=443,1     |
| 37           | M+H=442,1     |
| 38           | M+H=456,2     |
| 39           | M+H=473,1     |
| 40           | M+H=448,1     |
| 41           | M+H=388,1     |
| 42           | M+H=429,3     |
| 43           | M+H=419,1     |
| 44           | M+H=419,1     |
| 45           | M+H=404,1     |
| 46           | M+H=433,2     |
| 47           | M+H=461,1     |
| 48           | M+H=449,1     |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 50           | M+H=434,1     |
| 51           | M+H=430,2     |
| 52           | M+H=416,1     |
| 53           | M+H=468,1     |
| 54           | M+H=443,1     |
| 55           | M+H=414,2     |
| 56           | M+H=434,1     |
| 57           | M+H=444,1     |
| 58           | M+H=484,2     |
| 59           | M+H=472,2     |
| 60           | M+H=434,1     |
| 61           | M+H=434,1     |
| 62           | M+H=498,2     |
| 63           | M+H=424,2     |

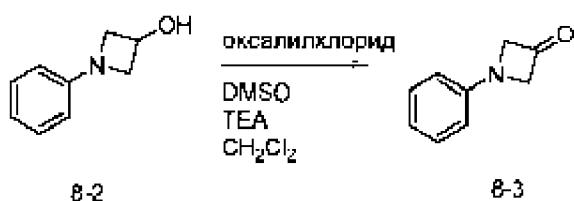
#### Пример 8. Синтез соединения 142

##### 1. Синтез промежуточного соединения 8-2



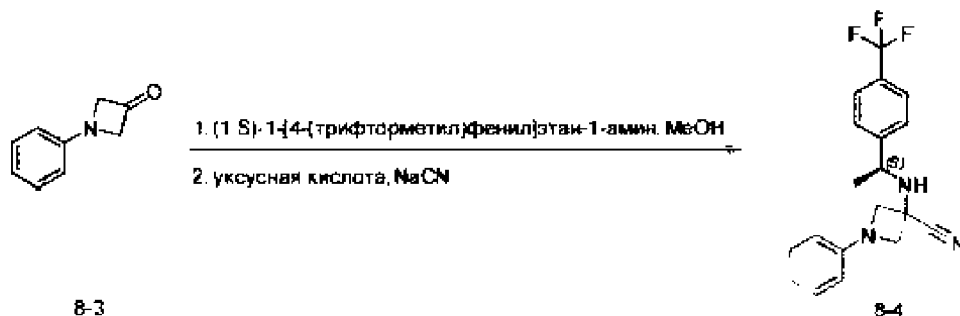
**[311]** Смесь азетин-3-ола гидрохлорида (1,3 г, 11,9 ммоль, 1,0 экв.), *L*(-)-пролина (0,55 г, 4,8 ммоль, 0,4 экв.), иодида меди (I) (0,45 г, 2,4 ммоль, 0,2 экв.) и карбоната цезия (9,7 г, 29,7 ммоль, 2,5 экв.) объединяли в колбе с септой, вакуумировали и продували азотом 3 раза. В данный контейнер прибавляли иодбензол (2,0 мл, 18 ммоль, 1,5 экв.) и сухой ДМСО (30 мл). Смесь нагревали при 90 °С в течение 15 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 60 5 мкм, градиент 0–100% этилацетата в гексанах в течение 14 мин) с получением 1,6 г (90%) 1-фенилазетидин-3-ола в виде прозрачного бесцветного масла. HPMC (ЭС) m/z 150 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>) δ 7,27 – 7,20 (м, 2H), 6,81 – 6,74 (м, 1H), 6,55 – 6,49 (м, 2H), 4,80 – 4,72 (м, 1H), 4,23 – 4,16 (м, 2H), 3,71 – 3,65 (м, 2H).

##### 2. Синтез промежуточного соединения 8-3



**[312]** К раствору оксалилхлорида (1,5 мл, 17 ммоль, 1,7 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) прибавляли ДМСО (2,4 мл, 34 ммоль, 3,3 экв.) по каплям при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение 10 мин при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  с последующим прибавлением 1-фенилазетидин-3-ола (1,5 г, 10,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) по каплям и перемешивали в течение 1 ч. К данной смеси при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  прибавляли ТЕА (10,0 мл, 71,9 ммоль, 7,0 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение 1 ч при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 60 мкм, 0–10% этилацетата в гексанах, градиент в течение 28 мин) с получением 0,96 г (63%) 1-фенилазетидин-3-она в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  148 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,36 – 7,29 (м, 2H), 6,92 – 6,87 (м, 1H), 6,69 – 6,63 (м, 2H), 4,70 (с, 4H).

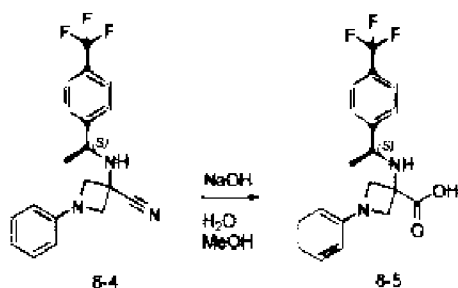
### 3. Синтез промежуточного соединения 8-4



**[313]** 1-Фенилазетидин-3-он (0,31 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) и (1S)-1-[4-(трифторметил)фенил]этан-1-амин (0,44 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) объединяли в сухом MeOH (3 мл), и смесь нагревали при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. К данной смеси, охлажденной до  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , последовательно прибавляли уксусную кислоту (0,13 мл, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) и цианид натрия (0,11 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.). Смесь нагревали при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0–20% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) с получением 0,46 г

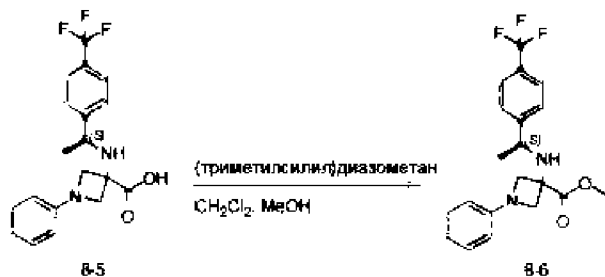
(62%) (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  346 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,69 – 7,65 (м, 2H), 7,64 – 7,59 (м, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 2H), 6,85 – 6,79 (м, 1H), 6,42 – 6,38 (м, 2H), 4,38 – 4,35 (м, 1H), 4,26 (к,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3,92 – 3,88 (м, 1H), 3,83 – 3,79 (м, 1H), 3,38 – 3,34 (м, 1H), 1,48 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3H).

#### 4. Синтез промежуточного соединения 8-5



[314] К раствору (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбонитрила (0,20 г, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в сухом MeOH (2 мл) прибавляли водный гидроксид натрия (1N, 1,2 мл, 1,2 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали при 100 °С в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., нейтрализовали HCl (1M, 1,2 мл, 1,2 ммоль, 2,0 экв.) и дважды экстрагировали EA. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 89 мг (42%) (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества.

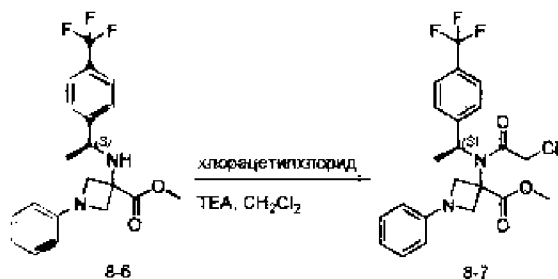
#### 5. Синтез промежуточного соединения 8-6



[315] К раствору (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбоновой кислоты (89 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ДХМ (1 мл) и метанола (1 мл) по каплям прибавляли (триметилсилил)дiazометан в гексанах (2 M, 0,37 мл, 0,74 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 микрон, 0–30%

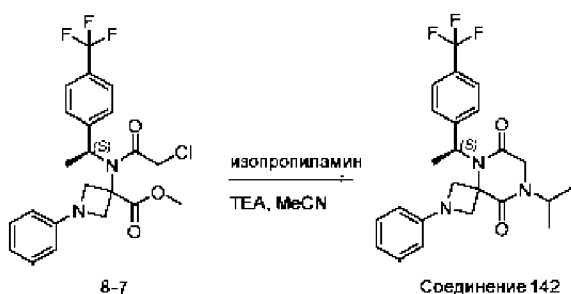
этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) с получением 79 мг (86%) метил-(*S*)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  379 ( $M+H$ ).

#### 6. Синтез промежуточного соединения 8-7



[316] К раствору метил-(*S*)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбоксилата (79 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) по каплям прибавляли TEA (0,18 мл, 1,2 ммоль, 6,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,067 мл, 0,84 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 140 мг метил-(*S*)-3-(2-хлор-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамидо)-1-фенилазетидин-3-карбоксилата в виде красного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  455 ( $M+H$ ).

#### 7. Синтез соединения 142



[317] К раствору метил-(*S*)-3-(2-хлор-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамидо)-1-фенилазетидин-3-карбоксилата (0,21 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ACN (7,5 мл) прибавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,94 ммоль, 4,5 экв.) и изопропиламин (0,053 мл, 0,62 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 15 ч, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 19 мг (20% за 2 стадии) (*S*)-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона.

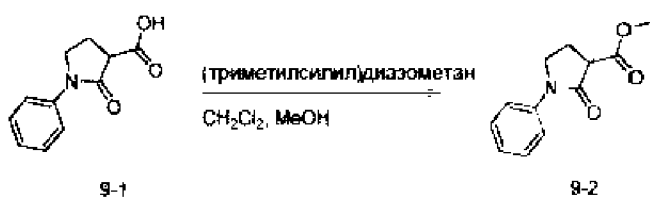
HPMC (ЭС)  $m/z$  446 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,67 – 7,62 (м, 2H), 7,60 – 7,55 (м, 2H), 7,22 – 7,16 (м, 2H), 6,79 – 6,73 (м, 1H), 6,49 – 6,44 (м, 2H), 5,74 – 5,65 (м, 1H), 4,73 (гепт,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 4,46 – 4,41 (м, 1H), 4,37 – 4,32 (м, 1H), 4,27 – 4,21 (м, 1H), 4,13 – 4,09 (м, 1H), 4,07 – 3,96 (м, 2H), 2,01 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H), 1,23 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

**[318]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 142:

| Соединение № | HPMC (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 138          | M+H=447,2       |
| 139          | M+H=427,2       |
| 140          | M+H=446,2       |
| 141          | M+H=446,2       |

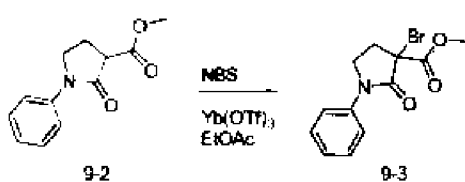
#### Пример 9. Синтез соединения 327

##### 1. Синтез промежуточного соединения 9-2



**[319]** К раствору 1-фенил-2-оксо-3-пирролидинкарбоновой кислоты (0,95 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл), охлажденному до 0 °С, по каплям прибавляли (триметилсилил)дiazометан в гексанах (2 М, 7,0 мл, 14 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (24 г, 0–10% этилацетат в гексанах, градиент в течение 11,5 мин) с получением 1,02 г (100%) метил-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС)  $m/z$  220 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,66 – 7,61 (м, 2H), 7,45 – 7,38 (м, 2H), 7,25 – 7,19 (м, 1H), 4,02 – 3,95 (м, 1H), 3,91 – 3,84 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,68 – 3,63 (м, 1H), 2,59 – 2,50 (м, 1H), 2,48 – 2,38 (м, 1H).

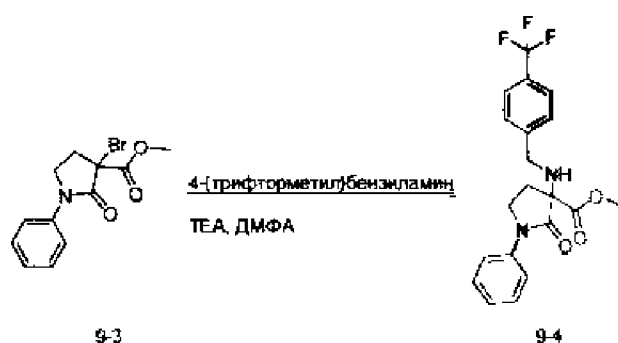
##### 2. Синтез промежуточного соединения 9-3





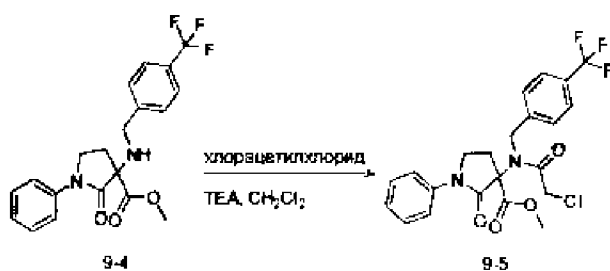
**[320]** К смеси метил- 2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата (0,30 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) и трифторметансульфоната иттербия (III) (0,255 г, 0,41 ммоль, 0,30 экв.) в ЕА (9 мл) прибавляли NBS (0,244 г, 1,4 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (24 г, 0–30% этилацетат в гексанах, градиент в течение 11,5 мин) с получением 408 мг (100%) 3-бром-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  298 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,68 – 7,62 (м, 2H), 7,48 – 7,42 (м, 2H), 7,30 – 7,24 (м, 1H), 4,04 – 3,97 (м, 1H), 3,94 – 3,88 (м, 4H), 3,19 – 3,10 (м, 1H), 2,72 – 2,64 (м, 1H).

### 3. Синтез промежуточного соединения 9-4



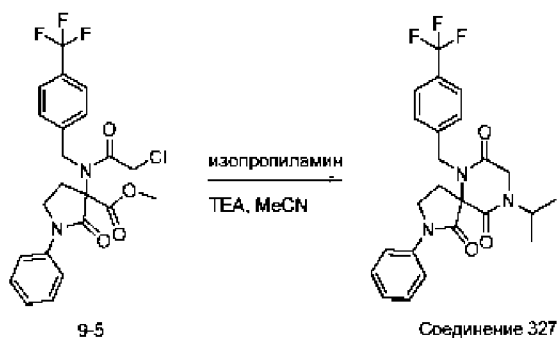
**[321]** К раствору 3-бром-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата (0,113 г, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) прибавляли TEA (0,21 мл, 1,5 ммоль, 4,0 экв.) и 4-(трифторметил)бензиламин (0,11 мл, 0,76 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин при комн. темп., нагревали при 50 °С в течение 1 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические экстракты один раз промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали, очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0–40% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) и снова очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0–30% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) с получением 24 мг (16%) метил-2-оксо-1-фенил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  393 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,59 – 7,54 (м, 2H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 7,49 – 7,44 (м, 2H), 7,35 – 7,29 (м, 2H), 7,15 – 7,09 (м, 1H), 3,95 – 3,84 (м, 2H), 3,81 – 3,69 (м, 5H), 2,68 – 2,61 (м, 1H), 2,24 – 2,14 (м, 1H).

### 4. Синтез промежуточного соединения 9-5



**[322]** К раствору метил-2-оксо-1-фенил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (0,024 г, 0,061 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли TEA (0,051 мл, 0,36 ммоль, 6,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,022 мл, 0,24 ммоль, 4,0 экв.). Данную смесь перемешивали в течение 15 минут. К данной смеси прибавляли дополнительную порцию TEA (0,051 мл, 0,36 ммоль, 6,0 экв.) и дважды хлорацетилхлорид (0,022 мл, 0,24 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 минут, разбавляли дихлорэтаном (2 мл), нагревали при 83 °С в течение ночи, охлаждали до комн. темп., разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ДХМ трижды. Объединенные органические экстракты затем один раз промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 29 мг (количественный) метил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  469 ( $M+H$ ).

#### 5. Синтез соединения 327

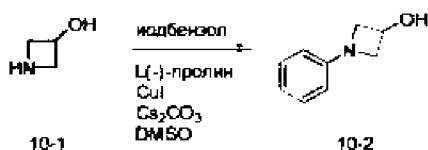


**[323]** К раствору метил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-оксо-1-фенилпирролидин-3-карбоксилата (29 мг, 0,079 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (4 мл) прибавляли TEA (0,067 мл, 0,48 ммоль, 7,8 экв.) и изопропиламин (0,027 мл, 0,32 ммоль, 6,3 экв.). Смесь нагревали при 80 °С в течение 1 ч, концентрировали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 15 мг (20%) 9-изопропил-2-фенил-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-триона в виде

прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  460 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,64 – 7,59 (м, 2H), 7,57 – 7,53 (м, 2H), 7,53 – 7,49 (м, 2H), 7,42 – 7,36 (м, 2H), 7,27 – 7,21 (м, 1H), 4,99 – 4,92 (м, 1H), 4,76 – 4,67 (м, 2H), 4,33 – 4,16 (м, 2H), 4,16 – 4,08 (м, 1H), 3,87 – 3,78 (м, 1H), 2,86 – 2,77 (м, 1H), 2,59 – 2,48 (м, 1H), 1,28 – 1,20 (м, 6H).

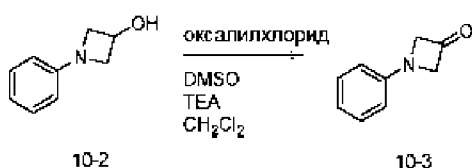
Пример 10. Синтез соединения 328

1. Синтез промежуточного соединения 10-2



**[324]** Азетин-3-ол гидрохлорид (1,3 г, 11,9 ммоль, 1,0 экв.), *L*(-)-пролин (0,55 г, 4,8 ммоль, 0,4 экв.), иодид меди (I) (0,45 г, 2,4 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат цезия (9,7 г, 29,7 ммоль, 2,5 экв.) объединяли в колбе с септой, которую затем вакуумировали и продували азотом 3 раза. В данный контейнер прибавляли иодбензол (2,0 мл, 18 ммоль, 1,5 экв.) и сухой диметилсульфоксид (30 мл). Смесь нагревали при 90 °С в течение 15 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 60 мкм, градиент 0–100% этилацетата в гексанах в течение 14 мин) с получением 1,6 г (90%) 1-фенилазетидин-3-ола в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  150 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,27 – 7,20 (м, 2H), 6,81 – 6,74 (м, 1H), 6,55 – 6,49 (м, 2H), 4,80 – 4,72 (м, 1H), 4,23 – 4,16 (м, 2H), 3,71 – 3,65 (м, 2H).

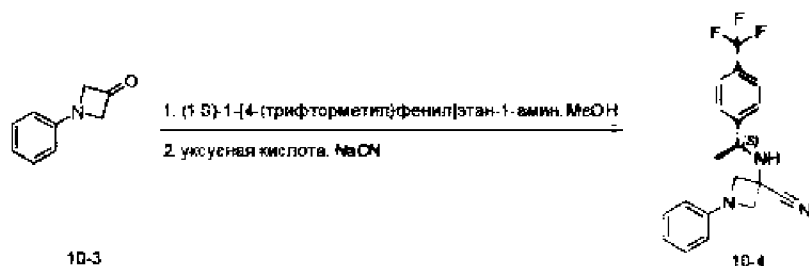
2. Синтез промежуточного соединения 10-3



**[325]** К раствору оксалилхлорида (1,5 мл, 17 ммоль, 1,7 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) прибавляли ДМСО (2,4 мл, 34 ммоль, 3,3 экв.) по каплям при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин при -78 °С и добавляли 1-фенилазетидин-3-ола (1,5 г, 10,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (15 мл) по каплям, перемешивали в течение 1 ч, добавляли TEA (10,0 мл, 71,9 ммоль, 7,0 экв.), продолжали перемешивать в течение 1 ч при -78 °С, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и

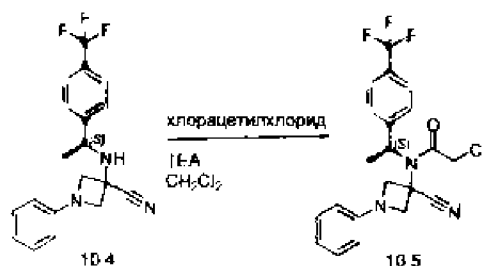
очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 60 мкм, 0–10% этилацетата в гексанах, градиент в течение 28 мин) с получением 0,96 г (63%) 1-фенилазетидин-3-она в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  148 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,36 – 7,29 (м, 2H), 6,92 – 6,87 (м, 1H), 6,69 – 6,63 (м, 2H), 4,70 (с, 4H).

### 3. Синтез промежуточного соединения 10-4



[326] 1-Фенилазетидин-3-он (0,31 г, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) и (1S)-1-[4-(трифторметил)фенил]этан-1-амин (0,44 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) объединяли в сухом MeOH (3 мл), и смесь нагревали при 60 °С в течение 1 ч. К данной смеси, охлажденной до 0 °С, последовательно прибавляли уксусную кислоту (0,13 мл, 2,3 ммоль, 1,1 экв.) и цианид натрия (0,11 г, 2,3 ммоль, 1,1 экв.). Смесь нагревали при 60 °С в течение 15 ч, разбавляли водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0–20% этилацетата в гексанах, градиент в течение 22 мин) с получением 0,46 г (62%) (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  346 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,69 – 7,65 (м, 2H), 7,64 – 7,59 (м, 2H), 7,26 – 7,19 (м, 2H), 6,85 – 6,79 (м, 1H), 6,42 – 6,38 (м, 2H), 4,38 – 4,35 (м, 1H), 4,26 (к,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3,92 – 3,88 (м, 1H), 3,83 – 3,79 (м, 1H), 3,38 – 3,34 (м, 1H), 1,48 (д,  $J = 6,6$  Гц, 3H).

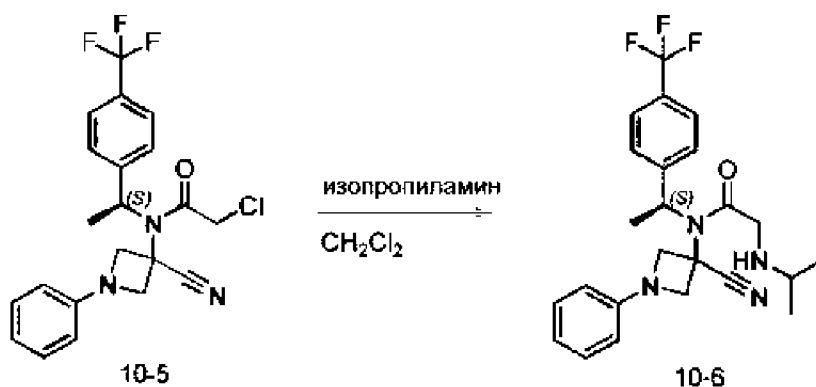
### 4. Синтез промежуточного соединения 10-5



[327] К раствору (S)-1-фенил-3-((1-(4-(трифторметил)фенил)этил)амино)азетидин-3-карбонитрила (0,272 г, 0,787 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) по каплям

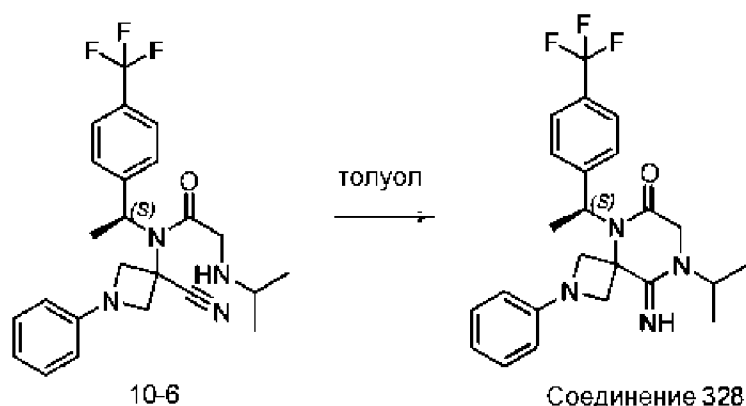
прибавляли TEA (0,33 мл, 2,4 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,12 мл, 1,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин. К данной смеси прибавляли TEA (0,33 мл, 2,4 ммоль, 3,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,12 мл, 1,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением 332 мг (100%) (*S*)-2-хлор-*N*-(3-циано-1-фенилазетидин-3-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида в виде красного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  422 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,72 – 7,67 (м, 2H), 7,59 – 7,54 (м, 2H), 7,28 – 7,21 (м, 2H), 6,89 – 6,84 (м, 1H), 6,45 – 6,41 (м, 2H), 5,19 – 5,11 (м, 1H), 4,49 – 4,45 (м, 1H), 4,42 – 4,39 (м, 1H), 4,07 – 3,94 (м, 3H), 3,83 – 3,79 (м, 1H), 1,96 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

#### 5. Синтез промежуточного соединения 10-6



**[328]** К раствору (*S*)-2-хлор-*N*-(3-циано-1-фенилазетидин-3-ил)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида (0,332 г, 0,787 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (3 мл) прибавляли изопропиламин (3,4 мл, 39 ммоль, 50 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 дней при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, 0–10% метанола в дихлорметане, градиент в течение 22 мин) с получением 314 мг (90%) (*S*)-*N*-(3-циано-1-фенилазетидин-3-ил)-2-(изопропиламино)-*N*-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил) ацетамида в виде прозрачного слегка желтоватого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  445 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,64 – 7,60 (м, 2H), 7,43 – 7,38 (м, 2H), 7,24 – 7,18 (м, 2H), 6,82 – 6,77 (м, 1H), 6,43 – 6,39 (м, 2H), 5,90 – 5,80 (м, 1H), 4,60 – 4,46 (м, 1H), 4,41 – 4,35 (м, 1H), 4,30 – 4,21 (м, 1H), 4,07 – 3,99 (м, 2H), 3,90 – 3,83 (м, 1H), 3,79 – 3,73 (м, 1H), 1,87 (д,  $J = 7,2$  Гц, 3H), 1,28 – 1,21 (м, 6H).

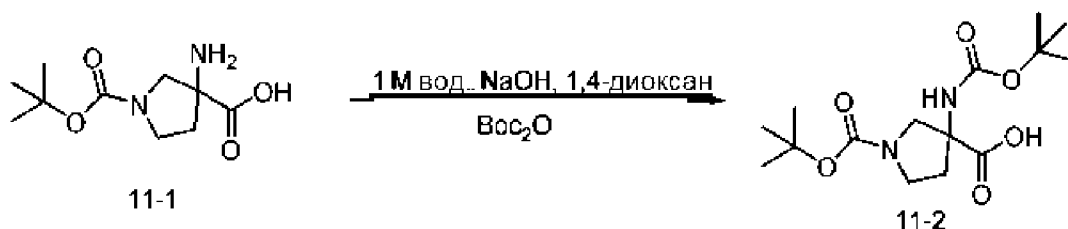
#### 6. Синтез соединения 328



**[329]** К раствору (S)-N-(3-циано-1-фенилазетидин-3-ил)-2-(изопропиламино)-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетамида (54 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (0,5 мл) нагревали до 150 °С в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Смесь концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 28 мг (52%) (S)-9-имино-8-изопропил-2-фенил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6-она в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  445 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,38 (с, 1H), 7,69 – 7,63 (м, 2H), 7,56 – 7,50 (м, 2H), 7,25 – 7,19 (м, 2H), 6,89 – 6,82 (м, 1H), 6,56 – 6,48 (м, 2H), 5,73 – 5,61 (м, 1H), 4,54 – 4,45 (м, 2H), 4,32 – 4,14 (м, 5H), 1,86 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H), 1,46 – 1,39 (м, 6H).

Пример 11. Синтез соединения 332

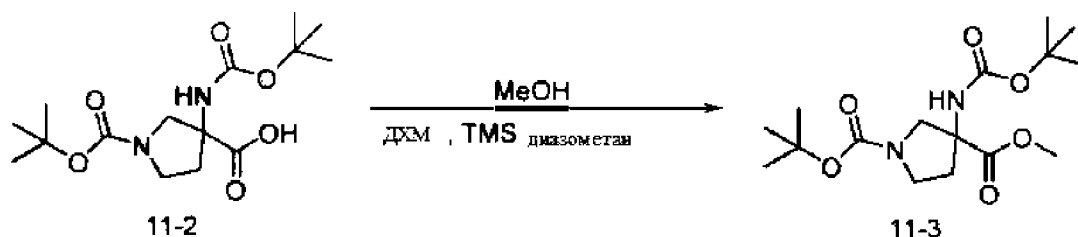
1. Синтез промежуточного соединения 11-2



**[330]** К раствору рацемического 3-амино-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,00 г, 8,69 ммоль) в NaOH (1 M, 15 мл) прибавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,79 г, 17,37 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. pH доводили до 3, используя 3 M водную HCl, и полученную смесь дважды экстрагировали ЕА (общий объем = 125 мл). Органические экстракты объединяли, промывали солевым

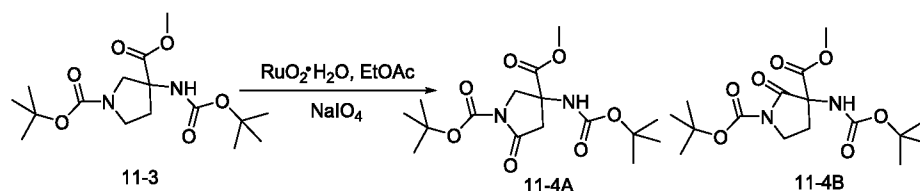
раствором, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,93 г, 7,98 ммоль, выход 92%) в виде липкой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ХИАД)  $m/z$  329,1 (М+Н).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12,68 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 3,74 – 3,66 (м, 1H), 3,51 (дд,  $J = 20,3, 11,4$  Гц, 1H), 3,34 – 3,26 (м, 2H), 2,21 – 2,04 (м, 2H), 1,39 (с, 18H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 11-3



[331] К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-3-карбоновой кислоты (2,93 г, 7,98 ммоль) в смеси ДХМ (40 мл) и MeOH (20 мл) порциями прибавляли (дiazометил)триметилсилан (11,97 мл 2,0 М в гексанах, 23,95 ммоль, 3,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 30 минут, погасили ледяной уксусной кислотой (1 мл) до тех пор, пока выделение газа не прекратилось, и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и промывали 2 М водным раствором  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали силикагелем, используя 30 % EA / Hex с получением 2,12 г (77%) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата в виде бесцветного липкого твердого вещества. НРМС (ХИАД)  $m/z$  245,2 (М+Н) (потеря Вос).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,84 – 3,75 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,57 – 3,44 (м, 1H), 3,43 – 3,30 (м, 2H), 2,24 – 2,13 (м, 1H), 2,12 – 2,02 (м, 1H), 1,41 – 1,32 (м, 18H).

## 3. Синтез промежуточных соединений 11-4А и 11-4В



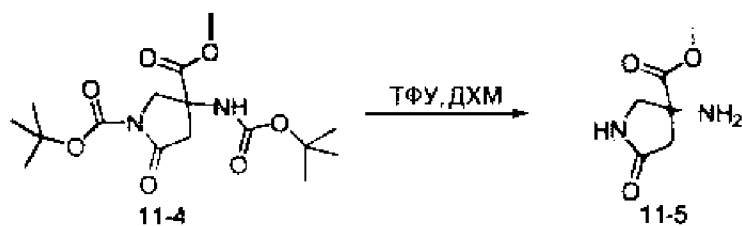
[332] Данная стадия соответствует методу, опубликованному в *Chem. Pharm. Bull.* 42(8) 1302-1306, 1995. К смеси гидрата оксида рутения (386 мг, 2,90 ммоль, 0,5

экв.) и периодата натрия (6,21 г, 29,04 ммоль, 5,0 экв.) в круглодонной колбе (250 мл) прибавляли воду (25 мл) и 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилат (2,00 г, 5,81 ммоль, 1,0 экв.) в ЕА (25 мл). Полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали в течение 3 ч, разбавляли дополнительной порцией ЕА (50 мл) и фильтровали через целит. Слои разделяли, и водную фазу один раз экстрагировали ЕА (50 мл). Органические фазы объединяли и разбавляли MeOH (5 мл). Полученный черный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 30 минут и снова отфильтровали через целит. Растворитель выпаривали в вакууме, и оставшийся остаток твердого вещества очищали силикагелем, используя 30% ЕА / Нех, с получением 1,44 г (69%) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (11-4А) и 437 мг (21%) 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (11-4В), оба визуализировали по ТСХ с проявлением  $\text{KMnO}_4$ .

**[333]** Характеристика для промежуточного соединения 11-4А: НРМС (ХИАД)  $m/z$  203,1 (M+H) (потеря Вос и потеря трет-бутила).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  4,21 (д,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 3,95 (д,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,13 (д,  $J = 17,5$  Гц, 1H), 2,80 (дд,  $J = 17,5, 0,8$  Гц, 1H), 1,55 (с, 9H), 1,46 (с, 9H).

**[334]** Характеристика для промежуточного соединения 11-4В: НРМС (ХИАД)  $m/z$  203,1 (M+H) (потеря Вос и потеря трет-бутила).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,94 – 3,74 (м, 5H), 2,63 (ддд,  $J = 13,4, 7,9, 2,2$  Гц, 1H), 2,42 (дт,  $J = 13,5, 9,2$  Гц, 1H), 1,56 (с, 9H), 1,46 (с, 9H).

#### 4. Синтез промежуточного соединения 11-5

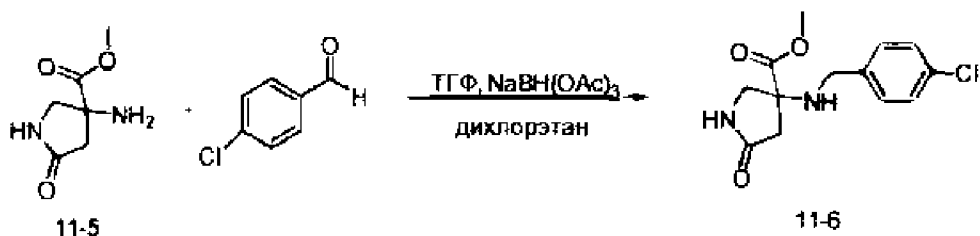


**[335]** К раствору 1-(трет-бутил)-3-метил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (916 мг, 2,56 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавляли ТФУ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 минут. Растворители удаляли при пониженном давлении и сушили в высоком вакууме с получением 692 мг (количественный выход) метил-3-амино-5-



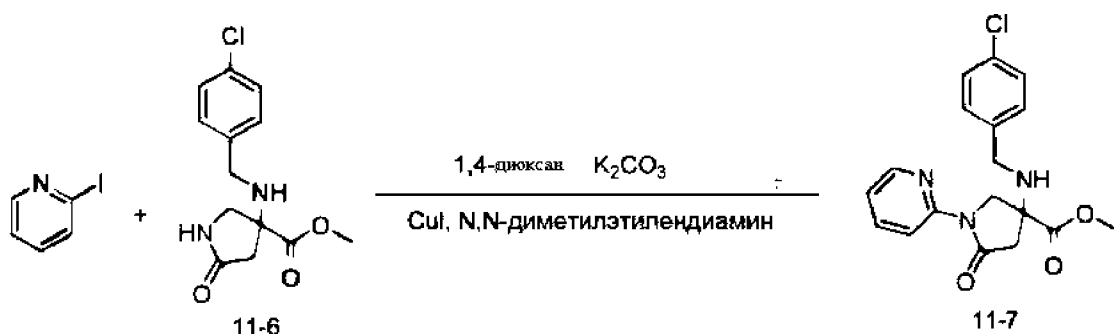
оксопирролидин-3-карбоксилата в виде соли ТФУ без дополнительной очистки. НРМС (ХИАД)  $m/z$  159,1 (M+H).

#### 5. Синтез промежуточного соединения 11-6



**[336]** К смеси соли ТФУ метил-3-амино-5-оксопирролидин-3-карбоксилата (692 мг, 2,55 ммоль) и *p*-хлорбензальдегида (1,07 г, 7,63 ммоль, 3,0 экв.) в смеси ТГФ (30 мл) и дихлорэтана (10 мл) перемешивали в течение 15 минут прибавляли  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2,69 г, 12,71 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, в течение этого времени наблюдали гомогенный раствор. Растворители выпаривали при пониженном давлении, и оставшийся остаток разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (60 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся остаток очищали силикагелем, используя градиент от 0%–100% ЕА / Нех в качестве элюента с получением 548 мг (76%) метил-3-((4-хлорбензил)амино)-5-оксопирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  159,1 (M+H).

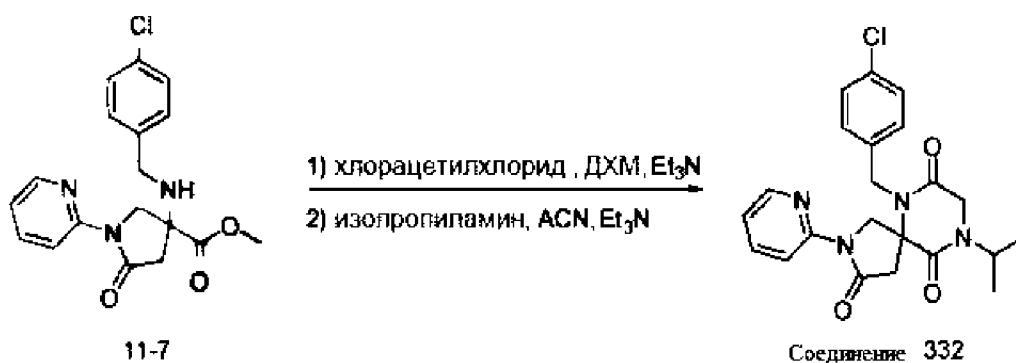
#### 6. Синтез промежуточного соединения 11-7



**[337]** К смеси  $\text{CuI}$  (25 мг, 0,13 ммоль, 0,5 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (143 мг, 1,03 ммоль, 4,0 экв.) последовательно прибавляли метил-3-((4-хлорбензил)амино)-5-оксопирролидин-3-карбоксилат (73 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (2 мл), 2-иодпиридине (41  $\mu\text{л}$ , 0,39 ммоль, 1,5 экв.) и  $\text{N,N}$ -диметилэтилендиамина (13  $\mu\text{л}$ , 0,13 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь продували

азотом, герметично закрывали и нагревали при 115 °С на масляной бане в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевый фильтр, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10%–100% ACN / вода (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением 59 мг (62%) метил-3-((4-хлорбензил)амино)-5-оксо-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  360,1 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,40 – 8,23 (м, 2H), 7,79 (ддд,  $J = 8,3, 7,3, 2,1$  Гц, 1H), 7,33 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 7,14 (ддд,  $J = 7,3, 4,8, 1,1$  Гц, 1H), 4,37 (д,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 4,19 (дд,  $J = 11,7, 0,7$  Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,73 (д,  $J = 2,1$  Гц, 2H), 3,22 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 2,80 (дд,  $J = 17,2, 0,7$  Гц, 1H).

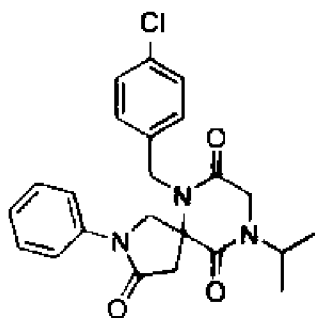
#### 7. Синтез соединения 332



**[338]** К раствору метил-3-((4-хлорбензил)амино)-5-оксо-1-(пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилата (59 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавляли Et<sub>3</sub>N (229  $\mu$ л, 1,64 ммоль, 10,0 экв.). К полученному раствору, охлажденному до 0 °С на ледяной бане, по каплям прибавляли хлорацетилхлорид (131  $\mu$ л, 1,64 ммоль, 10,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, разбавляли ДХМ (20 мл), промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (15 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали в вакууме. К оставшемуся остатку, растворенному в ACN (3 мл), прибавляли Et<sub>3</sub>N (229  $\mu$ л, 1,64 ммоль, 10,0 экв.) и изопропиламин (140  $\mu$ л, 1,64 ммоль, 10,0 экв.). Полученный раствор нагревали в герметично закрытом сосуде при 100 °С на масляной бане в течение 45 минут, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10%–100% ACN / вода (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) и силикагелем, используя 50% EA / Нех в качестве элюента, с получением 32 мг (46%) 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(пиридин-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-3,7,10-триона в виде белого твердого вещества. НРМС (ХИАД)  $m/z$  427,2 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,31 – 8,22 (м, 2H), 7,78 (ддд,  $J = 8,5, 7,3, 2,0$  Гц, 1H), 7,20 (с,

4H), 7,13 (ддд,  $J = 7,3, 4,9, 1,0$  Гц, 1H), 4,98 – 4,89 (м, 1H), 4,80 – 4,68 (м, 2H), 4,46 (д,  $J = 12,4$  Гц, 1H), 4,33 – 4,25 (м, 2H), 4,18 (д,  $J = 17,8$  Гц, 1H), 3,40 (д,  $J = 17,8$  Гц, 1H), 3,11 (д,  $J = 17,8$  Гц, 1H), 1,30 – 1,22 (м, 6H).

Пример 12. Синтез соединения 331

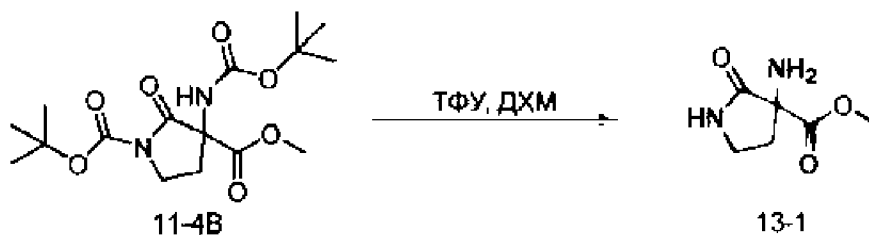


Соединение 331

[339] Использовали метод, аналогичный Примеру 11, за исключением того, что иодбензол использовали на стадии 6 вместо 2-иодпиридина.

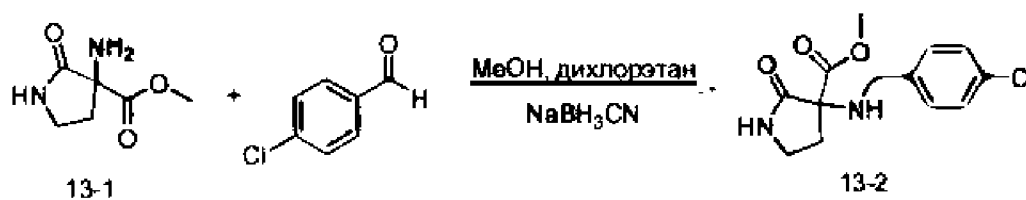
Пример 13. Синтез соединения 330

1. Синтез промежуточного соединения 13-1



[340] К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-метил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (437 мг, 1,22 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавляли ТФУ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 минут, сушили при пониженном давлении и концентрировали с получением 330 мг (количественный выход) ТФУ соли метил-3-амино-2-оксопирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  159,1 ( $M+H$ ).

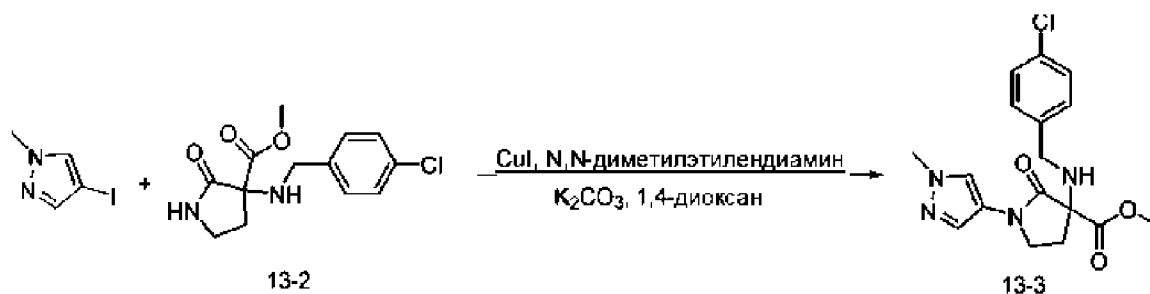
2. Синтез промежуточного соединения 13-2



[341] К смеси ТФУ соли метил-3-амино-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (330 мг, 1,22 ммоль) и *p*-хлорбензальдегида (513 мг, 3,65 ммоль, 3,0 экв.) в смеси

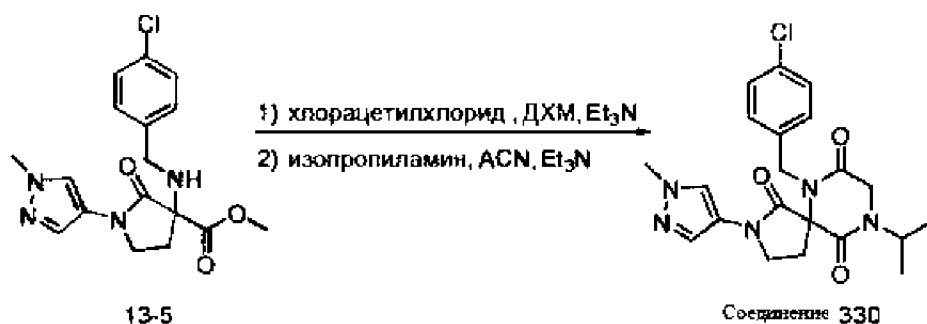
дихлорэтана (5 мл) и MeOH (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 15 минут прибавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (229 мг, 3,65 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. К данной смеси прибавляли дополнительную порцию *p*-хлорбензальдегида (513 мг, 3,65 ммоль, 3,0 экв.) и  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (229 мг, 3,65 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали на масляной бане при 65 °С в течение 2 ч, выпаривали в вакууме и разделяли между EA (40 мл) и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дополнительной порцией EA (30 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EA / Hex (0–100%), с получением 258 мг (75%) метил-3-((4-хлорбензил)амино)-2-оксопирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  283,1 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,37 – 7,15 (м, 4H), 3,74 (д,  $J = 12,4$  Гц, 1H), 3,59 (д,  $J = 12,4$  Гц, 1H), 3,47 – 3,33 (м, 2H), 2,59 (ddd,  $J = 13,4, 7,3, 3,6$  Гц, 1H), 2,23 (ddd,  $J = 13,4, 8,7, 7,5$  Гц, 1H).

### 3. Синтез промежуточного соединения 13-3



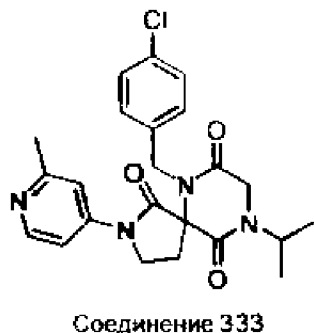
**[342]** К смеси  $\text{CuI}$  (6 мг, 0,033 ммоль, 0,2 экв.), 4-иод-1-метил-1H-пиразола (41 мг, 0,195 ммоль, 1,2 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (90 мг, 0,651 ммоль, 4,0 экв.) прибавляли метил-3-((4-хлорбензил)амино)-2-оксопирролидин-3-карбоксилат (46 мг, 0,163 ммоль, 1,0 экв.) в безводном 1,4-диоксане (2 мл) и *N,N*-диметилэтилендиамин (4  $\mu\text{л}$ , 0,033 ммоль, 0,2 экв.). Полученную смесь продували азотом, герметично закрывали, нагревали на масляной бане при 115 °С в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через шприцевый фильтр и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10%–100% ACN / воду (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением 8 мг (14%) метил-3-((4-хлорбензил)амино)-1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-оксопирролидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  363,2 ( $M+H$ ).

### 4. Синтез соединения 330



**[343]** К раствору метил-3-((4-хлорбензил)амино)-1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2-окспирролидин-3-карбоксилата (8 мг, 0,022 ммоль) в ДХМ (1 мл) прибавляли Et<sub>3</sub>N (31  $\mu$ л, 0,22 ммоль, 10,0 экв.). К полученному раствору, охлажденному до 0 °С на ледяной баней, по каплям прибавляли хлорацетилхлорид (18  $\mu$ л, 0,22 ммоль, 10,0 экв.), и ледяную баню удаляли после завершения добавления. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 минут, разбавляли ДХМ (10 мл), один раз промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Оставшийся остаток растворяли в ACN (1 мл). К данной смеси последовательно прибавляли Et<sub>3</sub>N (62  $\mu$ л, 0,44 ммоль, 20,0 экв.) и изопропиламин (38  $\mu$ л, 0,44 ммоль, 20,0 экв.). Полученный раствор нагревали в герметично закрытом сосуде при 100 °С на масляной бане в течение 45 мин, охлаждали до комн. темп., выпаривали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10%–100% ACN / воды (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением 5 мг (53%) 6-(4-хлорбензил)-9-изопропил-2-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-1,7,10-триона. НРМС (ХИАД) m/z 430,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,91 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,34 – 7,23 (м, 4H), 4,84 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 4,68 (п, J = 6,9 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 4,27 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 4,17 (д, J = 17,7 Гц, 1H), 3,93 – 3,83 (м, 4H), 3,70 (тд, J = 9,4, 2,6 Гц, 1H), 2,82 (ддд, J = 14,0, 8,4, 2,6 Гц, 1H), 2,57 – 2,45 (м, 1H), 1,23 (дд, J = 10,0, 6,8 Гц, 6H).

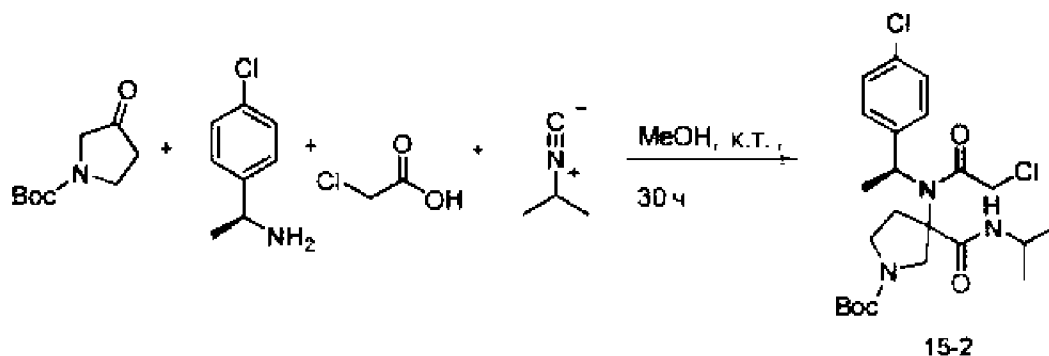
Пример 14. Синтез соединения 333



**[344]** Использовали метод, аналогичный Примеру 13, за исключением того, что на стадии 4 использовали 4-иод-2-метилпиридин вместо 4-иод-1-метил-1Н-пиразола.

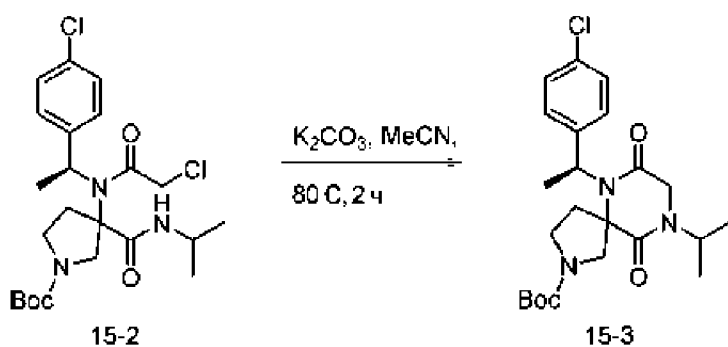
Пример 15. Синтез соединения 389

1. Синтез промежуточного соединения 15-2



**[345]** К раствору (*S*)-1-(4-хлорфенил)этан-1-амин (2,4 мл, 16,7 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,1 г, 16,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (16 мл) прибавляли 2-изоцианопропан (1,6 мл, 16,7 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (1,6 г, 16,7 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле с получением 3,2 г (39%) *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)ацетамидо)-3-(изопропилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде смеси диастереомеров. НРМС (ЭС)  $m/z$  486,2 ( $M+H$ ).

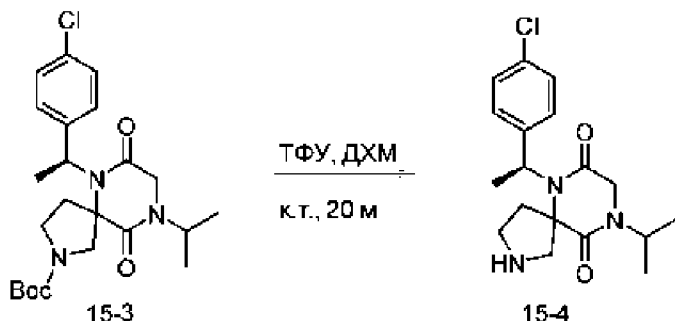
2. Синтез промежуточного соединения 15-3



**[346]** К раствору *трет*-бутил-3-(2-хлор-N-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)ацетамидо)-3-(изопропилкарбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (3,2 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (20 мл) прибавляли карбонат калия (0,9 г, 6,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали до 80 °C в течение 2 ч, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, 0–100% EtOAc в гексанах) с получением 1,0 г (34%) *трет*-бутил-6-((*S*)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-

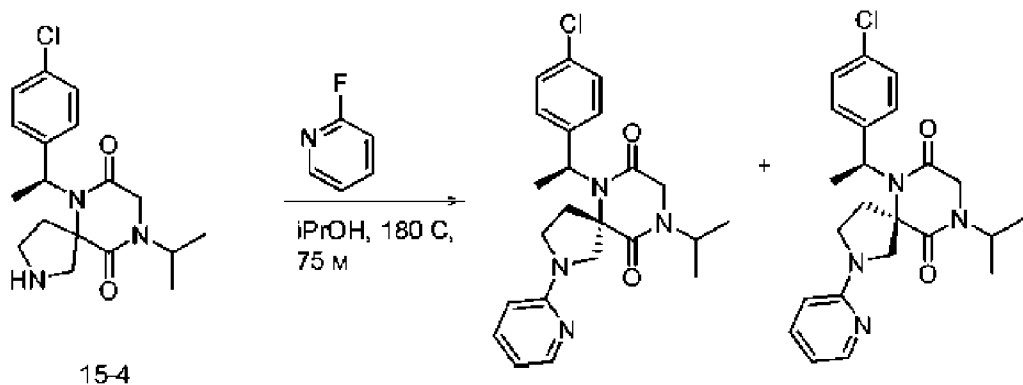
изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде смеси диастереомеров. HPMC (ЭС)  $m/z$  394,15 ( $M+H-tBu$ ).

### 3. Синтез промежуточного соединения 15-4



[347] К раствору *трет*-бутил-6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (1,0 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) прибавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, концентрировали, разбавляли насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), и слои разделяли. Водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические промывки сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-40% MeOH в ДХМ) с получением 380 мг (49%) 6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона в виде смеси диастереомеров. НРМС (ЭС) m/z 350.2 (M+H).

#### 4. Синтез соединения 389 (Диастереомеры 389А и 389В)



Соединение 389, смесь диастереомеров 389А и 389В

**[348]** К смеси 6-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)-9-изопропил-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (190 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.) и 2-фторпиридина (132 мг, 1,4 ммоль, 2,5 экв.) в микроволновом сосуде прибавляли ИПС (3 мл). Смесь нагревали при 180 °С в микроволновом реакторе в течение 75 мин, концентрировали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная, 5

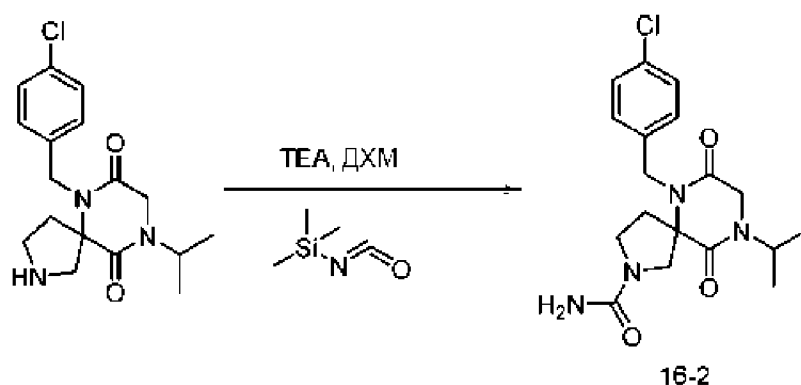
мкМ C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 16 мг (14%) первого элюируемого пика в виде диастереомера 389А и 15 мг второго элюируемого пика в виде диастереомера 389В. Характеристика диастереомера 389А: НРМС (ЭС)  $m/z$  427,1 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  8,01 (ддд,  $J = 5,3, 1,9, 0,9$  Гц, 1H), 7,59 (ддд,  $J = 8,9, 7,1, 1,9$  Гц, 1H), 7,29 (с, 4H), 6,69 (ддд,  $J = 7,2, 5,2, 0,9$  Гц, 1H), 6,57 (дт,  $J = 8,7, 0,9$  Гц, 1H), 4,70 (п,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 4,19 – 4,00 (м, 3H), 3,83 (д,  $J = 11,9$  Гц, 2H), 3,60 (к,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 2,73 – 2,52 (м, 2H), 1,89 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,23 (дд,  $J = 6,8, 2,1$  Гц, 6H). Характеристика диастереомера 389В: НРМС (ЭС)  $m/z$  427,1 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  8,06 (ддд,  $J = 5,2, 1,9, 0,8$  Гц, 1H), 7,63 (ддд,  $J = 8,8, 7,1, 1,9$  Гц, 1H), 7,37 – 7,27 (м, 4H), 6,73 (ддд,  $J = 7,1, 5,3, 0,9$  Гц, 1H), 6,62 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H), 4,70 (п,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 4,08 (д,  $J = 2,6$  Гц, 2H), 4,02 (д,  $J = 11,3$  Гц, 1H), 3,92 (д,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 3,71 (тд,  $J = 9,2, 4,0$  Гц, 1H), 3,60 (т,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 2,77 (ддд,  $J = 13,8, 8,2, 3,9$  Гц, 1H), 2,52 (дт,  $J = 13,8, 8,3$  Гц, 1H), 1,87 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H), 1,23 (дд,  $J = 6,8, 3,4$  Гц, 6H).

**[349]** Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 389:

| Энантиомер № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 504А         | M+H=468,2       |

Пример 16. Синтез соединения 367

1. Синтез промежуточного соединения 16-2



**[350]** К раствору 6-[(4-хлорфенил)метил]-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (150 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл) при комн. темп. прибавляли изоцианатотриметилсилан (103 мг, 0,89 ммоль, 2,00 экв.) и TEA (90 мг, 0,89 ммоль, 2,00 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной



ВЭЖХ в следующих условиях [(2#-AnalyseВЭЖХ-SHIMADZU): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18,, 5 мкм, 30 \* 150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (22,0% ACN до 35,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 220 нм] с получением 105 мг (62%) 6-[(4-хлорфенил)метил]-7,10-диоксо-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  379 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,40 – 7,28 (м, 2H), 7,16 – 7,07 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,69 (д,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 4,62 – 4,45 (м, 2H), 4,04 (д,  $J = 2,8$  Гц, 2H), 3,77 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,20 (дт,  $J = 8,8, 4,7$  Гц, 2H), 1,09 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

## 2. Отделение соединения 367

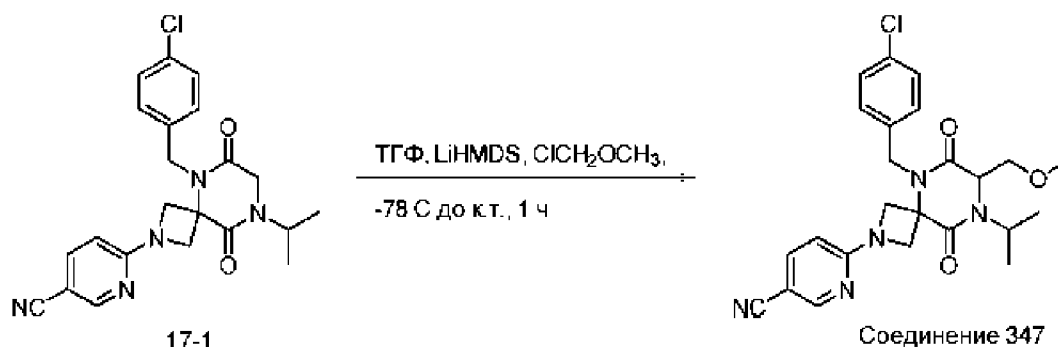


**[351]** Рацемическое соединение 6-[(4-хлорфенил)метил]-7,10-диоксо-9-(пропан-2-ил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамида (80 мг, 0,21 ммоль, 1,00 экв.) отделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRALPAK IC, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH-ВЭЖХ; скорость потока: 16 мл/мин; изократическая при 50% В в течение 28 мин; 254/220 нм) с получением 37,7 мг первого элюируемого пика в виде энантиомера 367А и 33,2 мг второго элюируемого пика в виде энантиомера 367В. Хиральные аналитические данные (CHIRALPAK IC-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Нех(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин) иллюстрирует, что первый пик ( $R_T$ : 3,75 мин) представляет собой энантиомер 367А, а второй пик ( $R_T$ : 4,61 мин) представляет собой энантиомер 367В.

**[352]** Энантиомер 367А: НРМС (ЭС)  $m/z$  379 (M+H).  $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,40 – 7,30 (м, 2H), 7,16 – 7,07 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,69 (д,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 4,62 – 4,45 (м, 2H), 4,04 (д,  $J = 2,8$  Гц, 2H), 3,77 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,26 – 2,14 (м, 2H), 1,09 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

**[353]** Энантиомер 367В: НРМС (ЭС)  $m/z$  379 (M+H).  $^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  7,40 – 7,30 (м, 2H), 7,17 – 7,07 (м, 2H), 5,77 (с, 2H), 4,69 (д,  $J = 16,7$  Гц, 1H), 4,62 – 4,45 (м, 2H), 4,04 (д,  $J = 2,8$  Гц, 2H), 3,77 (д,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 2,20 (дт,  $J = 8,9, 4,7$  Гц, 2H), 1,09 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

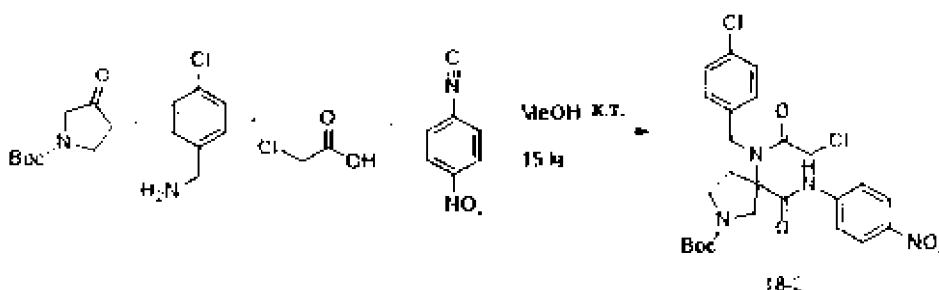
## Пример 17. Синтез соединения 347



**[354]** К раствору 6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинитрила (100 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  последовательно прибавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 354 мкл, 0,35 ммоль, 1,5 экв.) и хлорметилметиловый эфир (38 мг, 0,47 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин при  $-78^{\circ}\text{C}$ , нагревали до комн. темп. в течение периода 1 ч, погасили MeOH (0,5 мл) и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 20–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 7,2 мг (7%) 6-(5-(4-хлорбензил)-8-изопропил-7-(метоксиметил)-6,9-диоксо-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинитрила в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  468,2 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  8,38 (дд,  $J = 2,2, 0,8$  Гц, 1H), 7,77 (дд,  $J = 8,8, 2,2$  Гц, 1H), 7,35 – 7,30 (м, 2H), 7,25 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 6,48 (дд,  $J = 8,8, 0,9$  Гц, 1H), 5,12 (д,  $J = 16,4$  Гц, 1H), 4,75 (д,  $J = 10,0$  Гц, 1H), 4,40 – 4,31 (м, 2H), 4,26 (д,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 4,18 – 4,04 (м, 2H), 3,81 (дд,  $J = 9,8, 1,7$  Гц, 1H), 3,74 (дд,  $J = 9,8, 2,7$  Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 1,40 (дд,  $J = 6,8, 5,1$  Гц, 6H).

## Пример 18. Синтез соединения 348

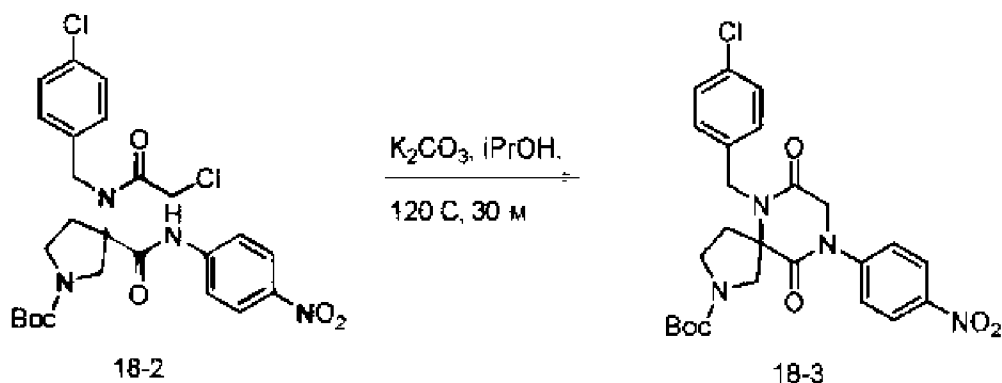
## 1. Синтез промежуточного соединения 18-2



**[355]** К раствору (4-хлорфенил)метанамина (0,27 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (0,36 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) прибавляли 1-изоциано-4-нитробензол (0,30 г, 2,0 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную

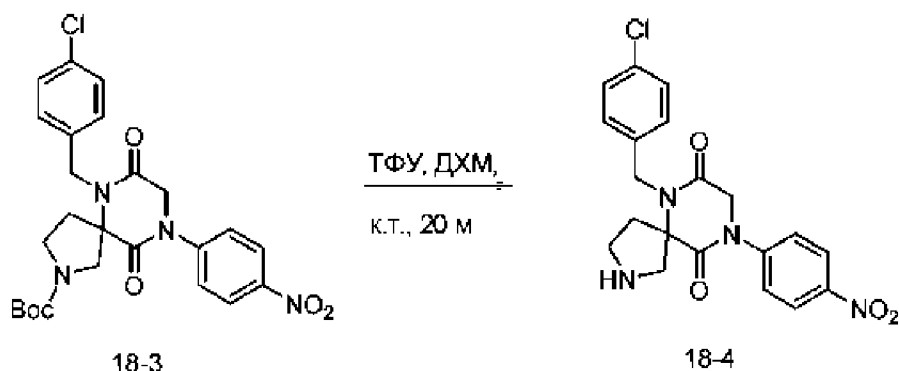
кислоту (0,18 г, 1,9 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 ч при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением 200 мг *трет*-бутил-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-((4-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата. НПС (ЭС)  $m/z$  495,1 ( $M+H-tBu$ ).

## 2. Синтез промежуточного соединения 18-3



**[356]** К раствору *трет*-бутил-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-((4-нитрофенил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в ИПС (5 мл) прибавляли карбонат калия (151 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 120 °С в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп., фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением *трет*-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата. НПС (ЭС)  $m/z$  459,1 ( $M+H-tBu$ ).

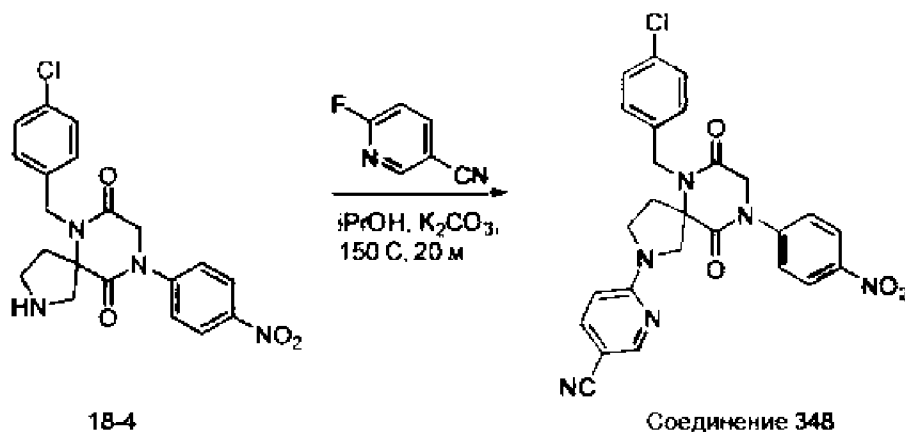
## 3. Синтез промежуточного соединения 18-4



**[357]** К раствору *трет*-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (0,36 ммоль, 1,0 экв., предполагая выход 100%) в ДХМ (2 мл) прибавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, концентрировали, разбавляли насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и трижды

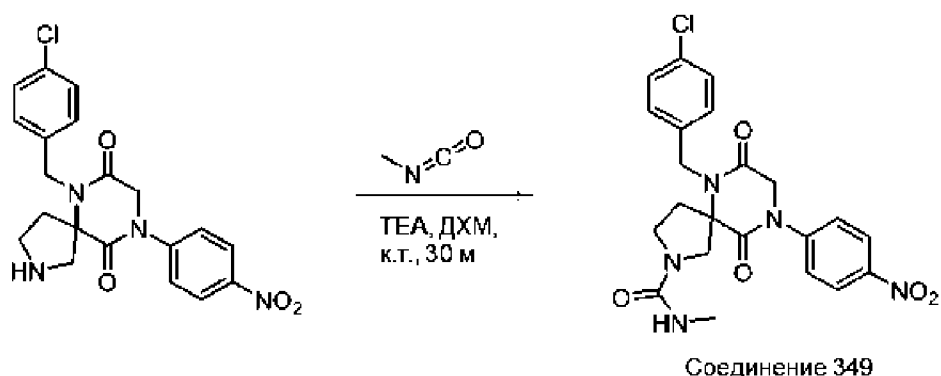
экстрагировали ДХМ. Объединенные органические промывки сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона. Этот материал разделяли на две равные части и использовали в последующей реакции. НРМС (ЭС)  $m/z$  415,1 ( $M+H$ ).

#### 4. Синтез соединения 348



**[358]** К смеси 6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,18 ммоль, 1,0 экв.), 5-циано-2-фторпиридина (33 мг, 0,27 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната калия (50 мг, 0,36 ммоль, 2,0 экв.) в микроволновой пробирке прибавляли ИПС (3 мл). Смесь герметично закрывали и нагревали при 150 °С в микроволновом реакторе в течение 20 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 20–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 16 мг (17% за 3 стадии) 6-(6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-ил)никотинонитрила в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  517,0 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  8,41 – 8,27 (м, 3H), 7,81 – 7,68 (м, 3H), 7,35 – 7,29 (м, 2H), 7,28 – 7,20 (м, 2H), 6,49 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 4,99 (д,  $J = 16,6$  Гц, 1H), 4,85 – 4,69 (м, 3H), 4,23 (д,  $J = 12,6$  Гц, 1H), 3,99 (д,  $J = 12,6$  Гц, 1H), 3,79 – 3,58 (м, 2H), 2,79 (ддд,  $J = 13,1, 8,2, 4,7$  Гц, 1H), 2,68 (дт,  $J = 13,6, 8,1$  Гц, 1H).

Пример 19. Синтез соединения 349



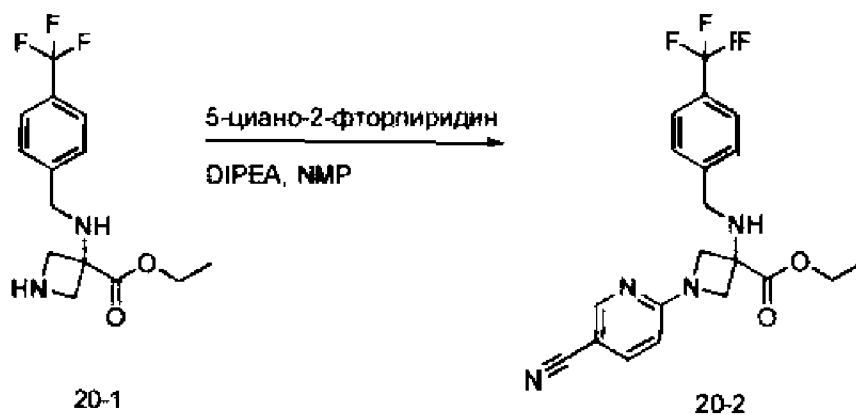
**[359]** К раствору 6-(4-хлорбензил)-9-(4-нитрофенил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-7,10-диона (0,18 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4 мл) прибавляли ТЕА (55 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.) и метилизоцианат (31 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 20–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 17 мг (20% за 3 стадии) 6-(4-хлорбензил)-*N*-метил-9-(4-нитрофенил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксамида в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  472,1 ( $M+H$ ).  $^1H$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  8,37 – 8,30 (м, 2H), 7,77 – 7,69 (м, 2H), 7,40 – 7,34 (м, 2H), 7,32 – 7,28 (м, 2H), 4,92 (д,  $J = 16,8$  Гц, 1H), 4,81 – 4,63 (м, 3H), 4,09 (д,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 3,72 (д,  $J = 11,9$  Гц, 1H), 3,47 (дд,  $J = 8,1, 6,4$  Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,64 – 2,46 (м, 2H).

**[360]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 349:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 552          | M+H= 500      |
| 559          | M+H=506       |
| 560          | M+H=494       |
| 561          | M+H=508,1     |
| 562          | M+H=550,1     |
| 563          | M+H=480       |
| 564          | M+H=481       |
| 565          | M+H=499       |
| 567          | M+H=481       |
| 568          | M+H=451       |
| 569          | M+H=530,9     |
| 570          | M+H=499,1     |
| 571          | M+H=543       |
| 592          | M+H=514       |
| 615          | M+H=515       |

Пример 20. Синтез соединения 350

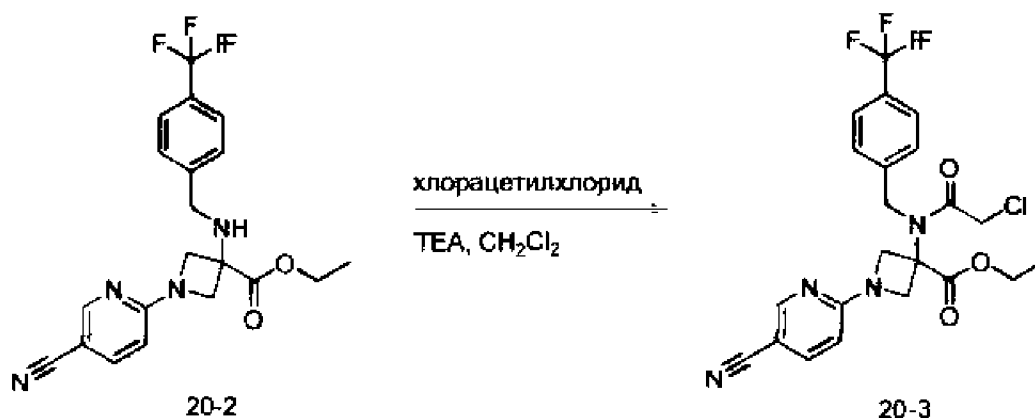
1. Синтез промежуточного соединения 20-2



**[361]** К смеси этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-3-карбоксилата (1,53 г, 5,1 ммоль, 1,0 экв.) и 5-циано-2-фторпиридина (1,86 г, 15,2 ммоль, 3,0 экв.) в NMP (15 мл) прибавляли диизопропилэтиламин (4,4 мл, 25 ммоль, 5,0 экв.). Смесь нагревали при 130 °С в течение 15 мин, разбавляли водой и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-50% этилацетата в гексанах, градиент за 26 мин) с получением 1,7 г (83%) этил-1-(5-цианопиридин-2-

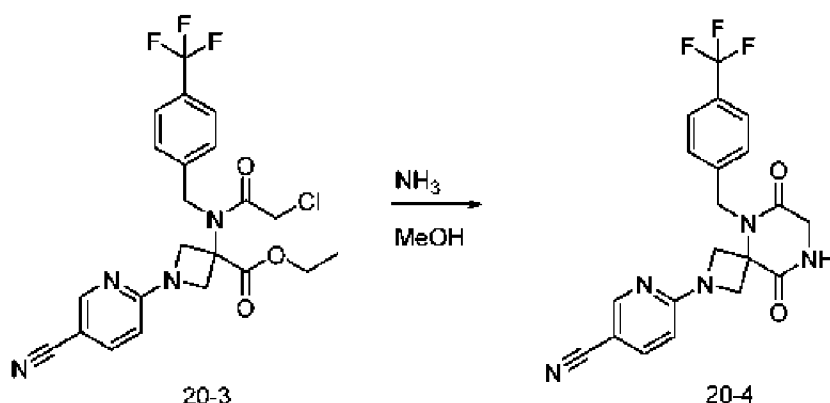
ил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-3-карбоксилата в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  405 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,43 – 8,41 (м, 1H), 7,69 – 7,61 (м, 3H), 7,59 – 7,53 (м, 2H), 6,35 – 6,31 (м, 1H), 4,44 – 4,40 (м, 2H), 4,30 (к,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 4,13 – 4,07 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 1,34 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 20-3



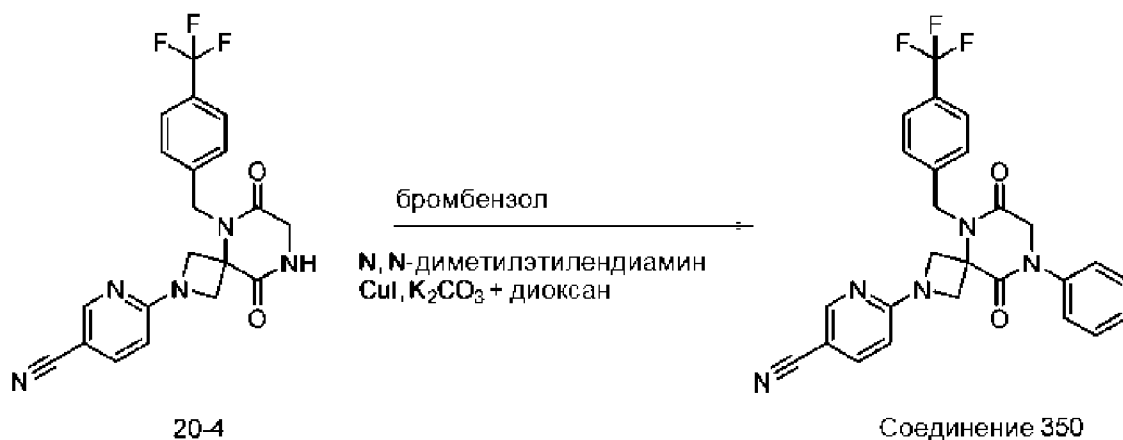
[362] К раствору этил-1-(5-цианопиридин-2-ил)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-3-карбоксилата (1,7 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (17 мл) охлаждали до 0 °С по каплям прибавляли ТЕА (3,6 мл, 25 ммоль, 6,0 экв.) и хлорацетилхлорид (1,4 мл, 17 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–40% этилацетата в гексанах, градиент в течение 25 мин) с получением 2,1 г (100%) этил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-1-(5-цианопиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксилата в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  481 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,38 – 8,35 (м, 1H), 7,70 – 7,66 (м, 3H), 7,53 – 7,48 (м, 2H), 6,36 – 6,32 (м, 1H), 4,83 – 4,81 (м, 2H), 4,61 – 4,56 (м, 2H), 4,31 (к,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 4,27 – 4,21 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 1,31 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

## 3. Синтез промежуточного соединения 20-4



[363] К раствору этил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-1-(5-цианопиридин-2-ил)азетидин-3-карбоксилата (214 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в круглодонной колбе прибавляли раствор аммиака (7 N в MeOH, 1,3 мл, 8,9 ммоль, 20 экв.). Смесь герметично закрывали, нагревали при 80 °С в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли водой и трижды экстрагировали EA. Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–10% MeOH/ДХМ, градиент в течение 11 мин) с получением 185 мг (количественный) 6-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  416 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,43 (дд,  $J = 2,2, 0,8$  Гц, 1H), 7,69 (дд,  $J = 8,7, 2,2$  Гц, 1H), 7,66 – 7,62 (м, 2H), 7,42 – 7,37 (м, 2H), 6,79 (с, 1H), 6,32 (дд,  $J = 8,7, 0,9$  Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,69 – 4,63 (м, 2H), 4,28 – 4,23 (м, 2H), 4,22 – 4,18 (м, 2H).

#### 4. Синтез соединения 350



[364] К смеси иодида меди (I) (10 мг, 0,06 ммоль, 0,5 экв.) и карбоната калия (61 мг, 0,44 ммоль, 4,0 экв.) в колбе, которую вакуумировали и продували 3 раза,



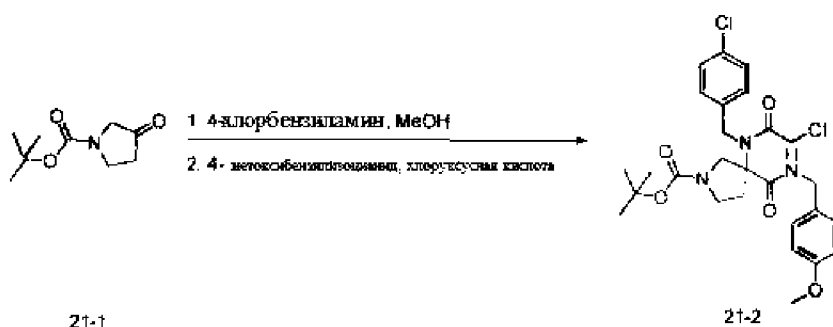
прибавляли бромбензол (0,017 мл, 0,16 ммоль, 1,5 экв.), N,N'-диметилэтилендиамин (0,006 мл, 0,06 ммоль, 0,5 экв.), 6-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинитрил (46 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) и диоксан (1 мл). Смесь затем нагревали до 115 °С в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп. фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 12 мг (22%) 6-(6,9-диоксо-8-фенил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинитрила в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 492 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,38 (дд, J = 2,2, 0,7 Гц, 1H), 7,77 (дд, J = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,69 – 7,64 (м, 2H), 7,61 – 7,56 (м, 2H), 7,53 – 7,44 (м, 4H), 7,42 – 7,37 (м, 1H), 6,49 (дд, J = 8,8, 0,8 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,71 – 4,66 (м, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,44 – 4,38 (м, 2H).

**[365]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 350:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 882          | M+H=482,0     |
| 883          | M+H=466,1     |
| 884          | M+H=500,0     |
| 885          | M+H=484,0     |
| 886          | M+H=507,0     |
| 887          | M+H=491,0     |

#### Пример 21. Синтез соединения 334

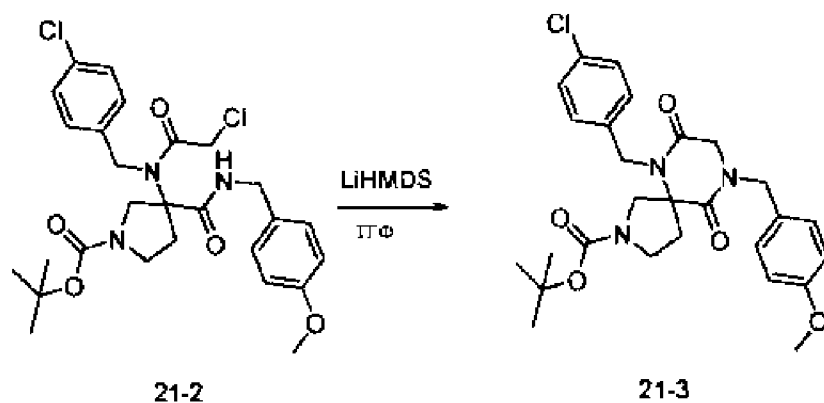
##### 1. Синтез промежуточного соединения 21-2



**[366]** К смеси *tert*-бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,26 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) и 4-хлорбензиламина (0,96 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) прибавляли 4-метоксибензилизоцианид (1,0 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (0,64 г, 6,8 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн.

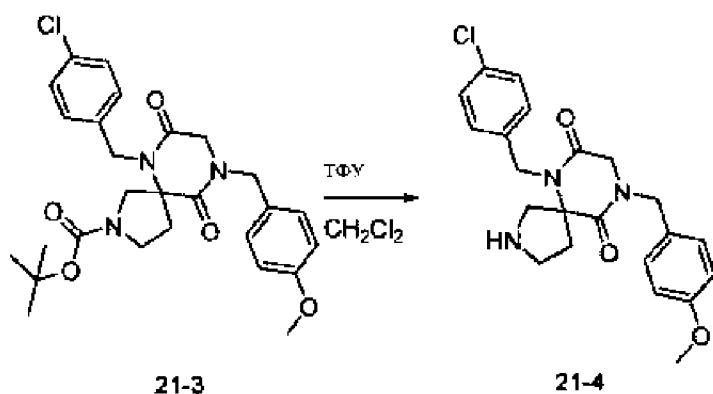
темпер., разбавляли ЕА, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором хлорида аммония, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–30% этилацетата в гексанах, градиент в течение 25 мин) с получением 1,2 г (32%) *трет*-бутил-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-((4-метоксibenзил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата в виде белой пены. HPLC (ЭС)  $m/z$  494 ( $M+H$ -третбутил).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,41 – 7,37 (м, 2H), 7,25 – 7,18 (м, 4H), 6,92 – 6,87 (м, 2H), 4,82 – 4,64 (м, 2H), 4,55 – 4,47 (м, 1H), 4,41 – 4,36 (м, 2H), 4,08 – 4,02 (м, 1H), 4,01 – 3,96 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,54 – 3,48 (м, 1H), 3,45 – 3,34 (м, 1H), 3,33 – 3,24 (м, 1H), 2,69 – 2,52 (м, 1H), 2,19 – 2,08 (м, 1H), 1,44 (с, 9H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 21-3

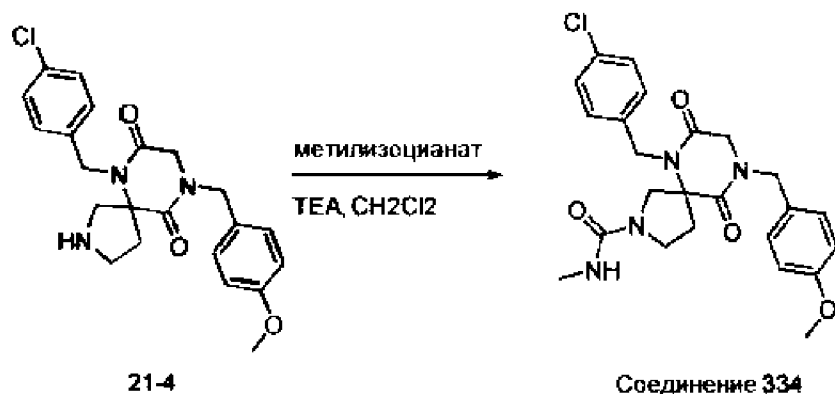


[367] К раствору *трет*-бутил-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетамидо)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (1,6 г, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (16 мл), охлажденному до 0 °С, по каплям прибавляли LHMDs (1,0 М в ТГФ, 9,0 мл, 8,6 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, погасили MeOH, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетата в гексанах, градиент в течение 14 мин) с получением 54 мг (4%) *трет*-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>) δ 7,23 – 6,68 (м, 8H), 5,11 – 4,62 (м, 2H), 4,53 – 4,13 (м, 3H), 3,91 – 3,79 (м, 1H), 3,69 – 3,57 (м, 3H), 3,51 – 3,22 (м, 3H), 2,43 – 1,95 (м, 2H), 1,39 – 1,20 (м, 9H).

### 3. Синтез промежуточного соединения 21-4



**[368]** К раствору трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4,5]декан-2-карбоксилата (0,055 г, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли ТФУ (0,080 мл, 1,0 ммоль, 10 экв.). Смесь нагревали при 40 °С в течение 1 ч, концентрировали и сушили вакуумным насосом в течение 2 ч с получением 56 мг (количественный) 6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-2,6,9-триазаспиро[4,5]декан-7,10-диона в виде соли ТФУ. НРМС (ЭС)  $m/z$  414 ( $M+H$ ).  
4. Синтез соединения 334

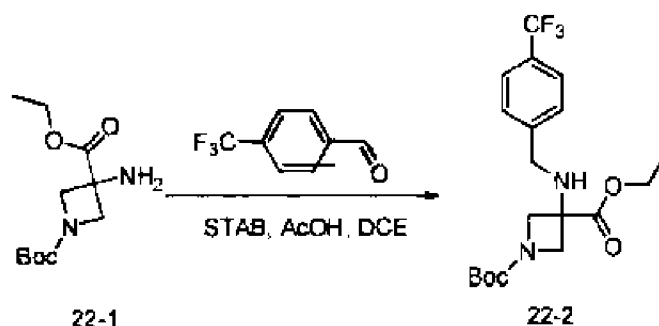


**[369]** К раствору соли ТФУ 6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-2,6,9-триазаспиро[4,5]декан-7,10-диона (56 мг 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) охлаждали до 0 °С прибавляли ТЕА (0,06 мл, 0,4 ммоль, 4 экв.) и метилизоцианат (9 мг, 0,2 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 46 мг (90%) 6-(4-хлорбензил)-9-(4-метоксибензил)-*N*-метил-7,10-диоксо-2,6,9-триазаспиро[4,5]декан-2-карбоксамида в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  471 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,36 – 7,31 (м, 2H), 7,29 – 7,23 (м, 2H), 7,20 – 7,14 (м, 2H), 6,98 – 6,93

(м, 2H), 4,87 – 4,81 (м, 1H), 4,66 – 4,59 (м, 3H), 4,17 – 4,06 (м, 2H), 3,98 – 3,93 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,63 – 3,58 (м, 1H), 3,55 – 3,44 (м, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,47 – 2,39 (м, 2H).

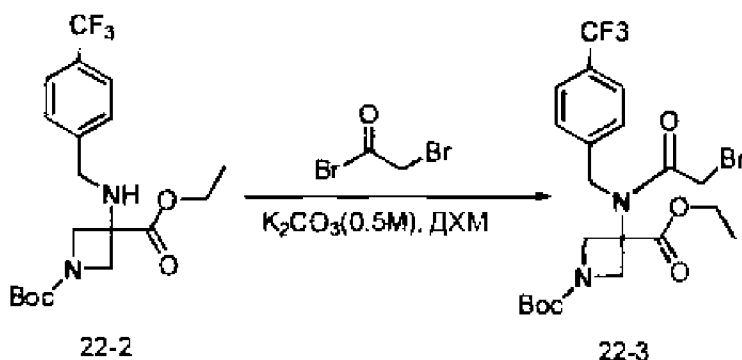
Пример 22. Синтез соединения 202

1. Синтез промежуточного соединения 22-2



[370] К раствору 1-трет-бутил-3-этил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (20 г, 81,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (200 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (15,7 г, 90,2 ммоль, 1,10 экв.) и AcOH (9,8 г, 163,2 ммоль, 2,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 10 мин. К данной смеси порциями прибавляли STAB (26 г, 122,676 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч, погасили водой (200 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и дважды солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 33 г 1-трет-бутил-3-этил-3-([4-(трифторметил)фенил]метил)аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (неочищенный) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  347 ( $M+H-56$ ).

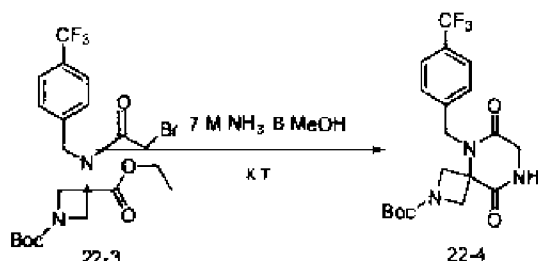
2. Синтез промежуточного соединения 22-3



[371] К смеси 1-трет-бутил-3-этил-3-([4-(трифторметил)фенил]метил)аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (33 г, 82,005 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (300 мл) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (17 г, 123,0 ммоль, 1,50 экв., 0,5) в воде (246 мл) охлаждали до 0 °С прибавляли 2-бромацетилбромид (19,8 г, 98,1 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение периода 15 мин. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и дважды

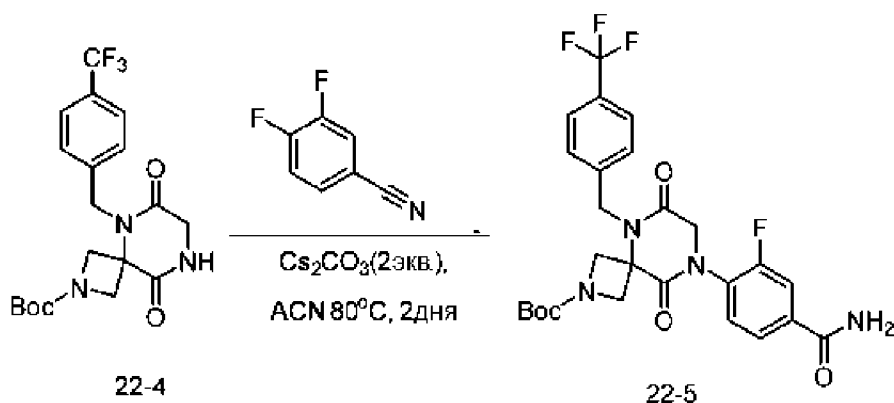
экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 42 г (95%) 1-трет-бутил-3-этил-3-(2-бром-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  467 ( $M+H-56$ ).

### 3. Синтез промежуточного соединения 22-4



**[372]** К 1-трет-бутил-3-этил-3-(2-бром-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилату (42 г, 80,3 ммоль, 1 экв.) в круглодонной колбе прибавляли  $\text{NH}_3$  в MeOH (7 М, 300 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и разбавляли EtOAc (300 мл). Твердое вещество собирали и сушили с получением 29 г (87%) трет-бутил-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  358 ( $M+H-56$ ).

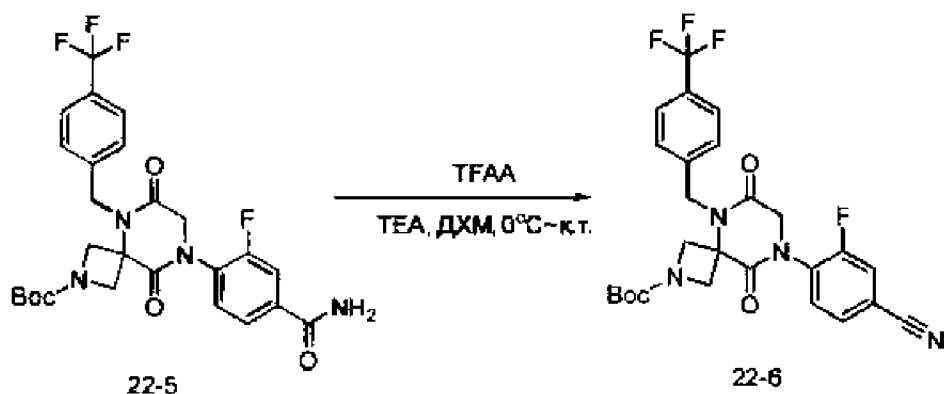
### 4. Синтез промежуточного соединения 22-5



**[373]** К раствору трет-бутил-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (33 г, 79,8 ммоль, 1 экв.) в ACN (330 мл) при комн. темп. прибавляли 3,4-дифторбензонитрил (16,6 г, 119,3 ммоль, 1,5 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (52 г, 159,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 дней, охлаждали до комн. темп. и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной

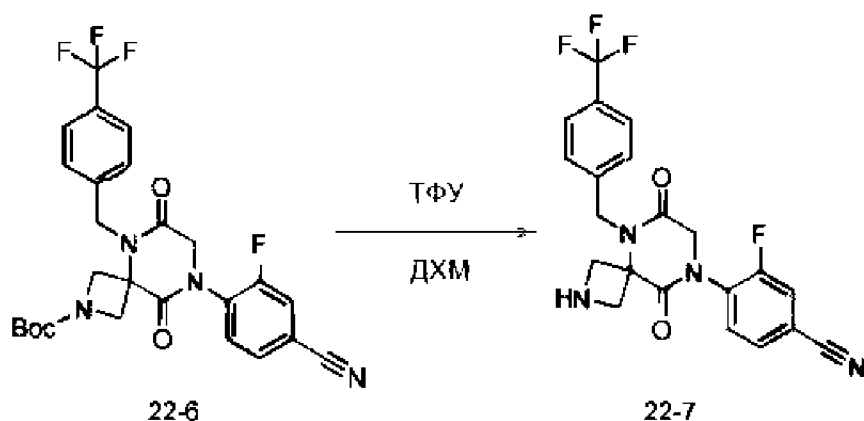
хроматографией на силикагеле, используя EA/MeOH (7:3) в качестве элюента и снова обращенно-фазовой хроматографией с использованием ACN / воды (градиент от 35–45% в течение 20 мин) с получением 20 г (45%) трет-бутил-8-(4-карбамоил-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  495 ( $M+H-56$ ).

#### 5. Синтез промежуточного соединения 22-6



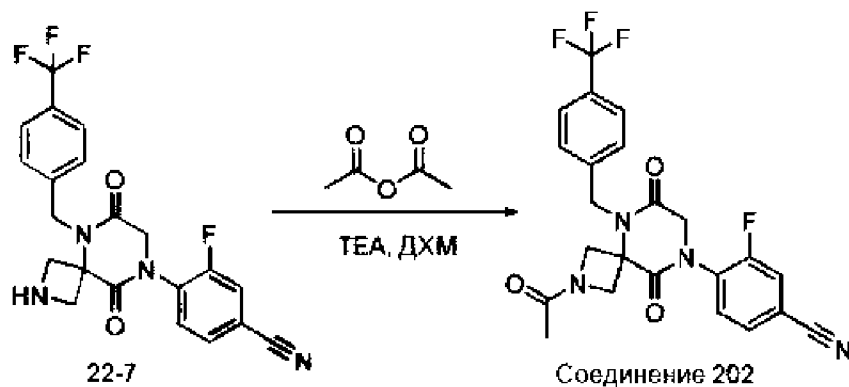
[374] К раствору трет-бутил-8-(4-карбамоил-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (20 г, 36,3 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (200 мл), охлажденному при 0 °С, прибавляли ТЕА (11 г, 108,7 ммоль, 3,0 экв.) и ТФУА (15 г, 71,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, погасили водой (200 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении, очищали хроматографией на силикагеле, используя PE/EtOAc (1:2) в качестве элюента, с получением 13 г (68%) трет-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  477 ( $M+H-56$ ).

#### 6. Синтез промежуточного соединения 22-7



[375] К раствору трет-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (13 г, 24,4 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (120 мл) прибавляли ТФУ (30 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 10 г (98%) 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила в виде соли ТФУ. НРМС (ЭС)  $m/z$  433 (M+H).

#### 7. Синтез соединения 202

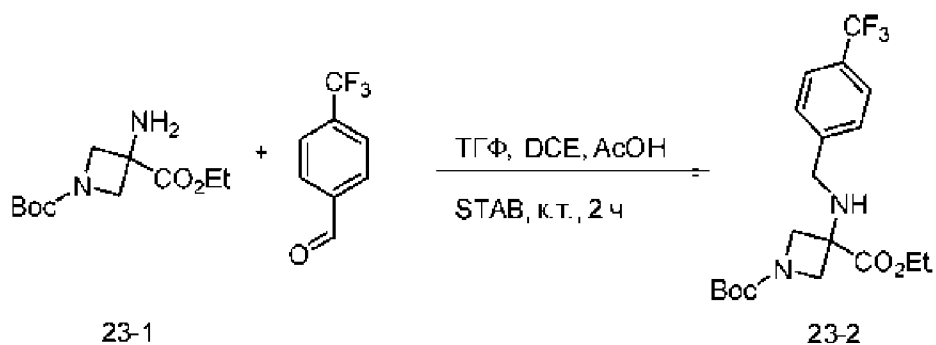


[376] К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (10 г, 23,1 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) при комн. темп. прибавляли ацетилацетат (3,5 г, 34,3 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (7 г, 69,2 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, погасили водой (100 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой хроматографией с использованием ACN / воды (10 М  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , градиент от 35–45% в течение 20 мин) с получением 7,8 г (70%) 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-

фторбензонитрила в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  475 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (400 МГц, метанол- $d_4$ , ч./млн.)  $\delta$  7,83 – 7,77 (м, 1H), 7,77 – 7,67 (м, 4H), 7,57 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,75 – 4,68 (м, 1H), 4,60 – 4,55 (м, 2H), 4,55 – 4,47 (м, 2H), 4,25 (д,  $J = 11,0$  Гц, 1H), 1,87 (с, 3H).

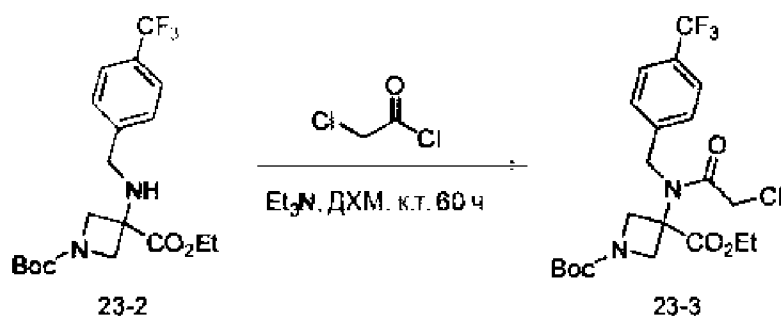
Пример 23. Синтез соединения 169

#### 1. Синтез промежуточного соединения 23-2



**[377]** К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-этил- 3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (6,0 г, 24,6 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (30 мл) и DCE (10 мл) прибавляли 4-трифторметилбензальдегид (6,4 г, 36,8 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин. К данной смеси прибавляли STAB (26,0 г, 123 ммоль, 5,0 экв.) и AcOH (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (60 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны (градиент от 0–100%), с получением 9,4 г (95%) 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС)  $m/z$  347,1 (M+H- $t$ Bu).

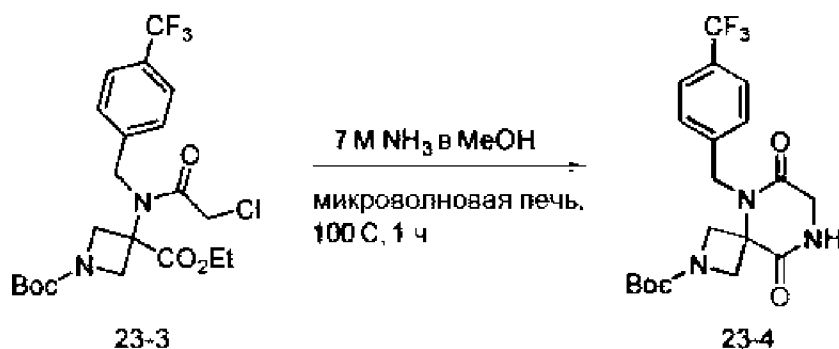
#### 2. Синтез промежуточного соединения 23-3





**[378]** К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 12,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0 °С прибавляли ТЕА (8,7 мл, 62,1 ммоль, 5,0 экв.) и хлорацетилхлорид (4,0 мл, 49,7 ммоль, 4,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 60 ч перед тем, как выливали в насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл). Слои разделяли, и водный слой трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилата. Продукт непосредственно использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

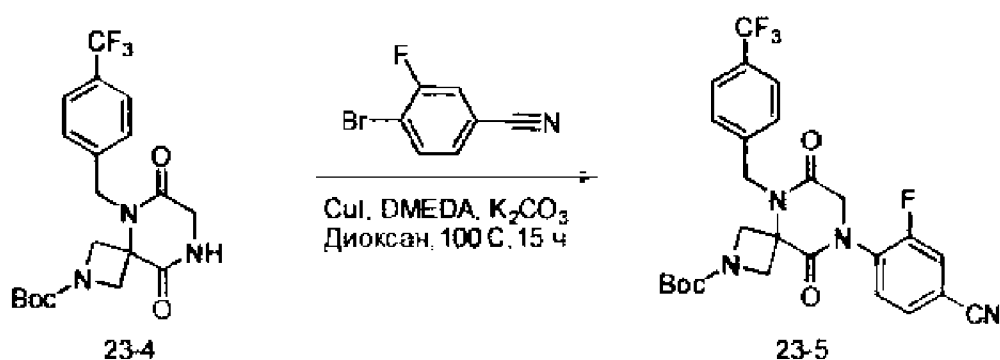
3. Синтез промежуточного соединения 23-4



**[379]** К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)азетидин-1,3-дикарбоксилата (5,75 г, 12,4 ммоль) в микроволновом сосуде прибавляли 7 М  $\text{NH}_3$  в MeOH (7 мл, 30 мл). Смесь герметично закрывали, нагревали при 100 °С в микроволновом реакторе в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны 9 (градиент от 0–100%) и MeOH/ДХМ (изократическая при 20%) в качестве элюента с получением 3,6 г (70% за 2 стадии) *трет*-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  358,1 ( $\text{M}+\text{H}^+ - \text{tBu}$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,68 (д,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 7,50 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,41 (д,  $J = 9,7$  Гц, 2H), 4,19 – 3,93 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

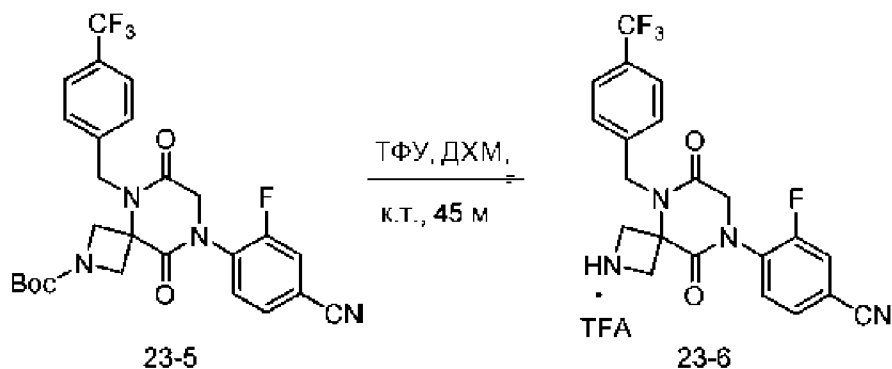
**[380]** Промежуточное соединение 23-4 имеет структуру, аналогичную промежуточному соединению 22-4. В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение 23-4 получают в соответствии со стадиями 1–3 в Примере 22. В некоторых вариантах осуществления промежуточное соединение 22-4 получают в соответствии со стадиями 1–3 в Примере 23.

4. Синтез промежуточного соединения 23-5



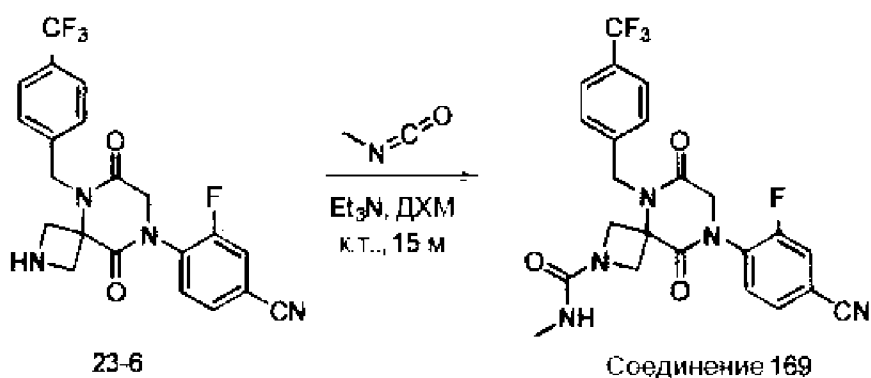
[381] К смеси иодида меди (12 мг, 0,06 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (67 мг, 0,48 ммоль, 4 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (36 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) и *трет*-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в сосуд (3,0 мл) прибавляли диоксан (1 мл) и *N,N'*-диметилэтилендиамин (7 мкл, 0,06 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали в сосуде, нагревали при 100 °С в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без очистки.

#### 5. Синтез промежуточного соединения 23-6



[382] К раствору *трет*-бутил-8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (64 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 45 мин, а затем концентрировали с получением 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила в виде стеклообразного твердого вещества. Продукт использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

#### 6. Синтез соединения 169



[383] К раствору 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (52 мг, 0,12 ммоль) в ДХМ (2 мл) последовательно прибавляли ТЕА (0,5 мл) и метилизоцианат (15 мг, 0,26 ммоль, 2,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 15,6 мг (выход 27% за 3 стадии) 8-(4-циано-2-фторфенил)-*N*-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида в виде белого пенистого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  490,2 ( $M+H$ ).  $^1H$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,82 – 7,77 (м, 1H), 7,75 – 7,67 (м, 4H), 7,57 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,48 (д,  $J = 9,5$  Гц, 2H), 4,17 (д,  $J = 9,5$  Гц, 2H), 2,68 (с, 3H).

[384] Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 169:

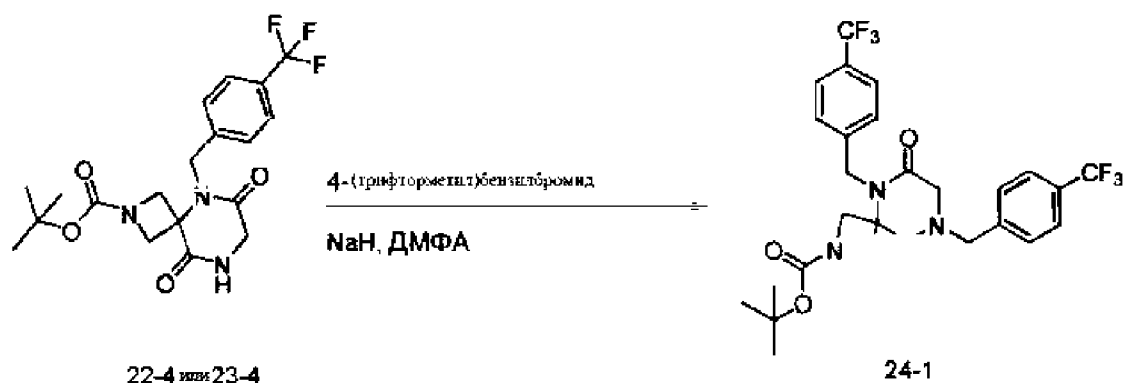
| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 145          | $M+H=477,2$     |
| 146          | $M+H=472,1$     |
| 147          | $M+H=473,1$     |
| 148          | $M+H=505,1$     |
| 149          | $M+H=465,2$     |
| 150          | $M+H=481,1$     |
| 151          | $M+H=515,1$     |
| 152          | $M+H=483,2$     |
| 153          | $M+H=461,1$     |
| 154          | $M+H=478,2$     |
| 155          | $M+H=499,1$     |
| 156          | $M+H=482,1$     |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z          |
|--------------|------------------------|
| 157          | M+H=497,1              |
| 158          | M+H=487,2              |
| 159          | M+H=513,1              |
| 160          | M+H=531,1              |
| 161          | M+H=487,2              |
| 162          | M+H=490,1              |
| 163          | M+H=481,1              |
| 164          | M+H=438,1              |
| 165          | M+H=565,2              |
| 186          | M+H=457,1              |
| 187          | M+H=471,2              |
| 188          | M+H=473,1              |
| 189          | M+H=488,1              |
| 190          | M+H=443,1              |
| 191          | M+H=479,2              |
| 193          | M+H=497,2              |
| 194          | M-H=459,2              |
| 195          | M+H=506,1              |
| 196          | Нет массового сигнала  |
| 197          | M+H=475,1              |
| 198          | M+H=476,1              |
| 199          | M+H=516,2              |
| 200          | Нет массового продукта |
| 201          | M+H=504,2              |
| 166          | M+H=495,1              |
| 167          | M+H=486,2              |
| 168          | M+H=499,1              |
| 170          | M+H=495,1              |
| 171          | M+H=531,1              |
| 203          | M+H=501,1              |
| 204          | M+H=476,1              |
| 172          | M+H=551,2              |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 173          | M+H=530,2     |
| 174          | M+H=503,1     |
| 175          | M+H=441,1     |
| 176          | M+H=425,1     |
| 177          | M+H=515,1     |
| 178          | M+H=529,2     |
| 179          | M+H=461,1     |
| 180          | M+H=515,1     |
| 181          | M+H=555,1     |
| 182          | M+H=451,1     |
| 566          | M+H=487       |
| 593          | M+H=521       |

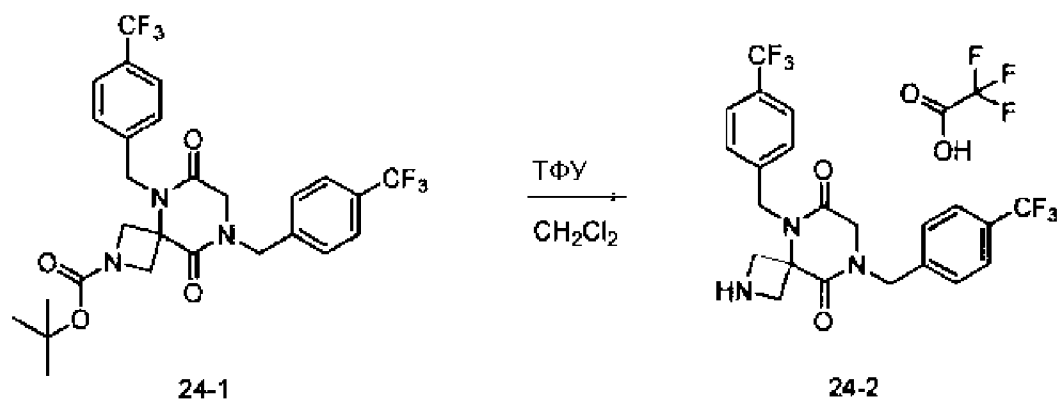
#### Пример 24. Синтез соединения 335

##### 1. Синтез промежуточного соединения 24-1



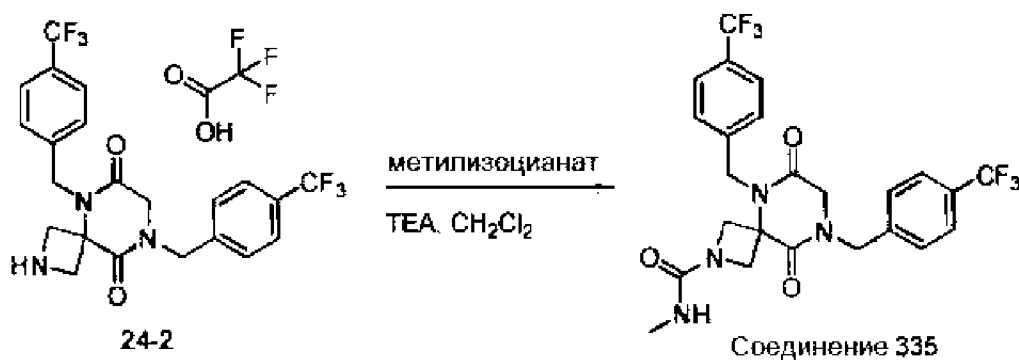
[385] К смеси *трет*-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(трифторметил)бензилбромид (32 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (1 мл) прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 5 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, погасили водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетата в гексанах, градиент в течение 11 мин) с получением 33 мг (48%) *трет*-бутил-6,9-диоксо-5,8-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. HPMC (ЭС) m/z 516 (M+H-*трет*-бутил).

## 2. Синтез промежуточного соединения 24-2



[386] К смеси *tert*-бутил-6,9-диоксо-5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (33 мг, 0,058 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли ТФУ (0,10 мл, 1,3 ммоль, 22 экв.) при комн. темп. Смесь нагревали при 40 °С в течение 2 ч, концентрировали и сушили вакуумным насосом с получением 34 мг (100%) 5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона 2,2,2-трифторацетата в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  472 (M+H).

## 3. Синтез соединения 335



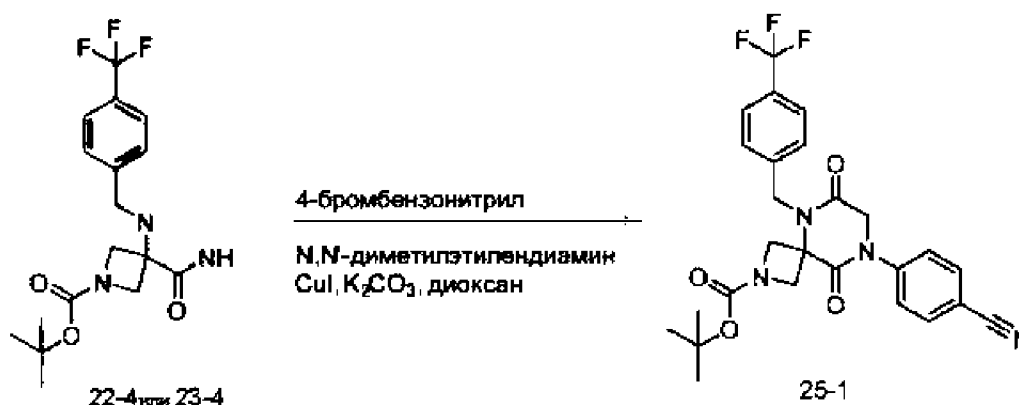
[387] К раствору 5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона 2,2,2-трифторацетата (34 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) охлаждали до 0 °С прибавляли ТЕА (32 мкл, 0,23 ммоль, 4,0 экв.) и метилизоцианат (5 мг, 0,087 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 21 мг (69%) *N*-метил-6,9-диоксо-5,8-бис(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксиамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  529 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,73

– 7,69 (м, 2H), 7,69 – 7,64 (м, 2H), 7,60 – 7,56 (м, 2H), 7,52 – 7,47 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,48 – 4,43 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,12 – 4,05 (м, 2H), 2,70 (с, 3H).

#### Пример 25

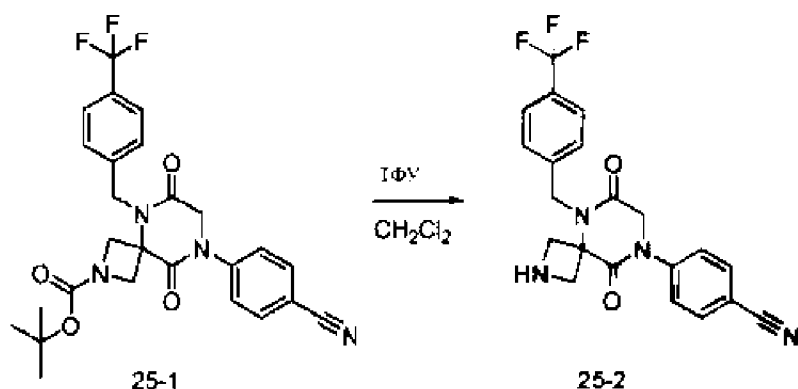
##### Синтез соединения 192

##### 1. Синтез промежуточного соединения 25-1



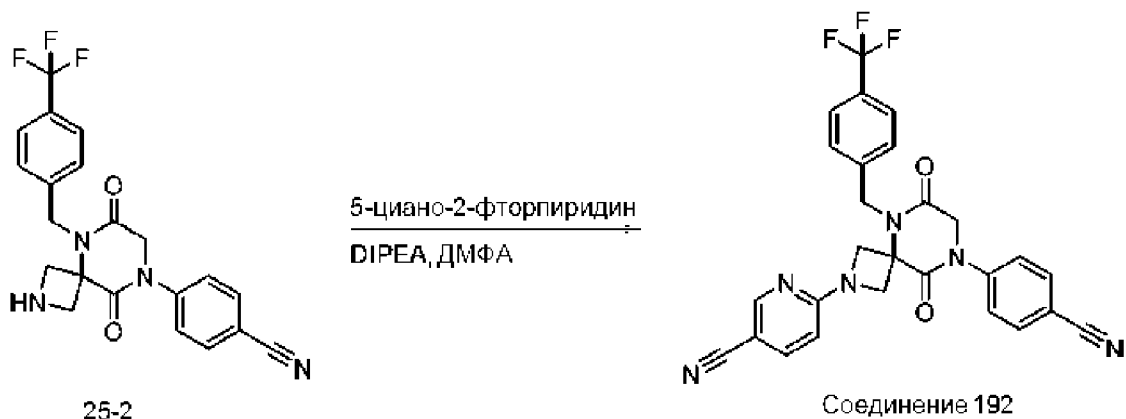
[388] К смеси *трет*-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,871 г, 2,11 ммоль, 1,0 экв.), 4-бромбензонитрила (0,575 г, 3,16 ммоль, 1,5 экв.), иодида меди (I) (0,201 г, 1,05 ммоль, 0,50 экв.) и карбоната калия (0,873 г, 6,32 ммоль, 3,0 экв.), суспензированной в безводном 1,4-диоксане, прибавляли *N,N'*-диметилэтилендиамин (0,11 мл, 1,0 ммоль, 0,50 экв.). Смесь продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 100 °С в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны (градиент от 0–100%), с получением 0,968 г (89%) *трет*-бутил-8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде белой пены. НРМС (ЭС)  $m/z$  459 ( $M+H$ -*трет*-бутил).

##### 2. Синтез промежуточного соединения 25-2



[389] К раствору *трет*-бутил-8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,968 г, 1,88 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (14 мл) прибавляли ТФУ (1,4 мл, 19 ммоль, 10 экв.). Смесь нагревали при 40 °С в течение 3 ч, концентрировали, разбавляли насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 0,751 г (96%) 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрила в виде белой пены. НРМС (ЭС)  $m/z$  415 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,70 – 7,66 (м, 2H), 7,57 – 7,53 (м, 2H), 7,46 – 7,42 (м, 2H), 7,38 – 7,34 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 4,31 – 4,24 (м, 2H), 3,74 – 3,66 (м, 2H).

### 3. Синтез соединения 192



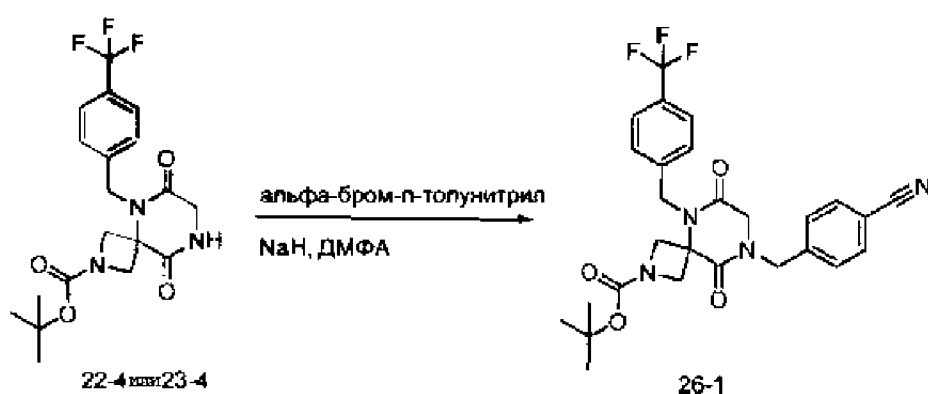
[390] К смеси 4-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрила (67 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и 5-циано-2-фторпиридина (0,024 г, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (1 мл) прибавляли DIEA (0,042 мл, 0,24 ммоль, 1,5 экв.). Смесь нагревали при 100 °С в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп. и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18



150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 40 мг (48%) 6-(8-(4-цианофенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)никотинонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  517 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,38 (дд,  $J = 2,2, 0,8$  Гц, 1H), 7,89 – 7,83 (м, 2H), 7,77 (дд,  $J = 8,8, 2,2$  Гц, 1H), 7,72 – 7,68 (м, 2H), 7,68 – 7,63 (м, 2H), 7,60 – 7,55 (м, 2H), 6,49 (дд,  $J = 8,8, 0,8$  Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,71 – 4,66 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,43 – 4,38 (м, 2H).

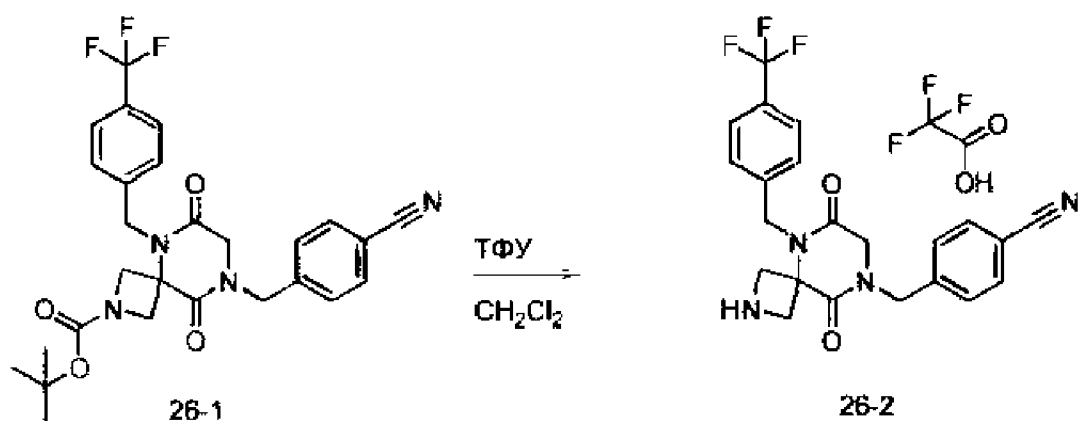
Пример 26. Синтез соединения 336

1. Синтез промежуточного соединения 26-1



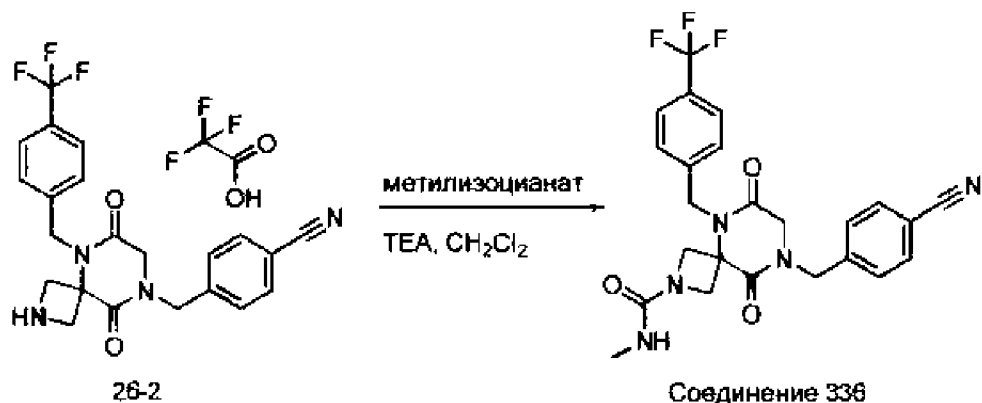
[391] К смеси *трет*-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (0,050 г, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и 4-(бромметил)бензонитрила (25 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (1 мл) при 0 °С прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 5 мг, 0,13 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С, а затем добавляли 60% гидрида натрия в минеральном масле (0,005 г, 0,13 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, погасили водой и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0–100% этилацетата в гексанах, градиент в течение 11 мин) с получением 55 мг (87%) *трет*-бутил-8-(4-цианобензил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  473 (M+H-*трет*-бутил).

2. Синтез промежуточного соединения 26-2



[392] К смеси *трет*-бутил-8-(4-цианобензил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (55 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли ТФУ (0,10 мл, 1,3 ммоль, 12 экв.) при комн. темп. Смесь нагревали при 40 °С в течение 2 ч, концентрировали и сушили вакуумным насосом с получением 57 мг (100%) 4-((6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)метил)бензонитрила 2,2,2-трифторацетата в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  429 (M+H).

### 3. Синтез соединения 336

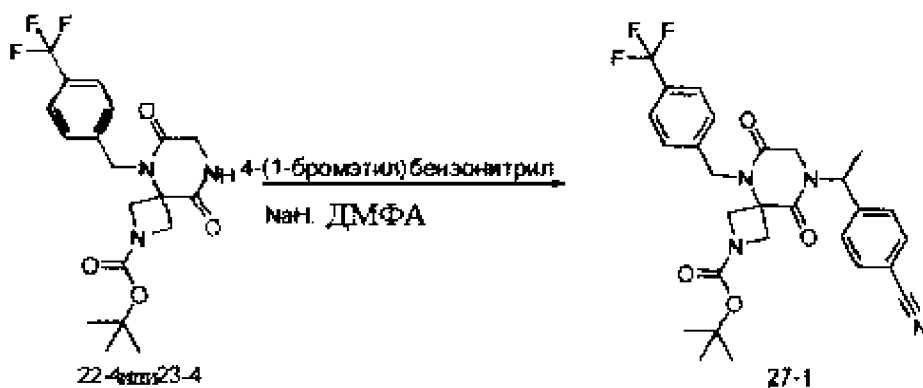


[393] К раствору 4-((6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)метил)бензонитрила 2,2,2-трифторацетата (57 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) охлаждали до 0 °С прибавляли ТЕА (59 мкл, 0,42 ммоль, 4,0 экв.) и метилизоцианат (9 мг, 0,087 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, 10-80% ацетонитрила в воде оба с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 32 мг (62%) 8-(4-цианобензил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида в виде белого

твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  486 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,89 – 7,84 (м, 2H), 7,74 – 7,69 (м, 2H), 7,57 – 7,47 (м, 4H), 6,43 – 6,38 (м, 1H), 4,94 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,28 – 4,20 (м, 2H), 4,08 (с, 2H), 3,91 – 3,83 (м, 2H), 2,54 – 2,47 (м, 3H).

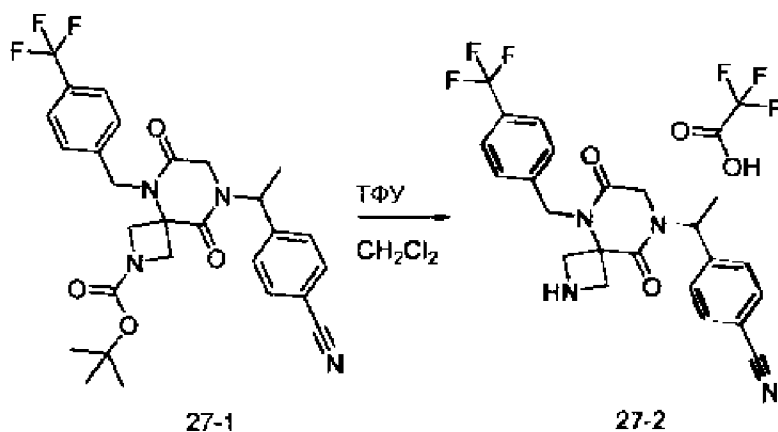
Пример 27. Синтез соединения 338

#### 1. Синтез промежуточного соединения 27-1



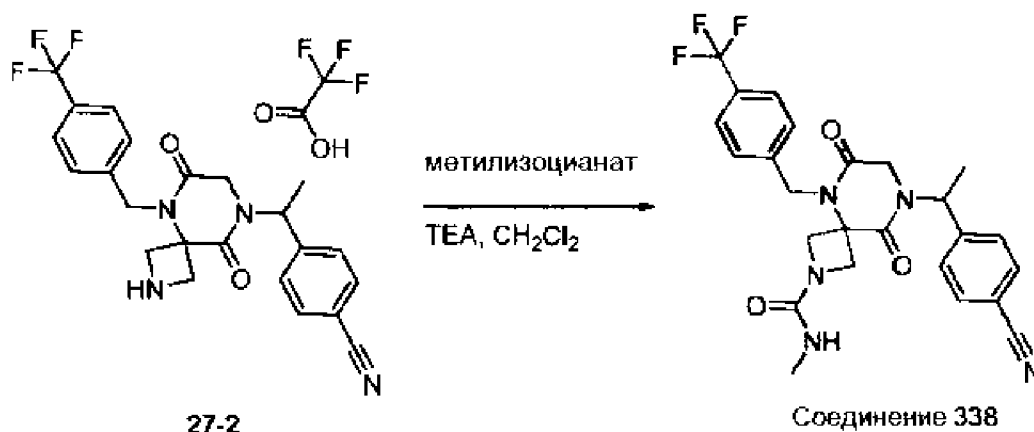
[394] К раствору *трет*-бутил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата и 4-(1-бромэтил)бензонитрила (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1 мл) при 0 °С прибавляли NaH (5 мг 60% дисперсии в минеральном масле, 0,13 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, погасили добавлением воды (1 мл) по каплям и экстрагировали ЕА трижды. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали силикагелем, используя градиент от 0–100% EtOAc/гексанов с получением 58 мг (88%) *трет*-бутил-8-(1-(4-цианофенил)этил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  487 ( $M+H$ -*трет*бутил).

#### 2. Синтез промежуточного соединения 27-2



[395] К раствору *трет*-бутил-8-(1-(4-цианофенил)этил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (58 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) прибавляли трифторуксусную кислоту (0,082 мл, 1,1 ммоль, 10 экв.). Смесь нагревали при 40 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением 59 мг (100%) 4-(1-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)этил)бензонитрила 2,2,2-трифторацетата в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  443 (M+H).

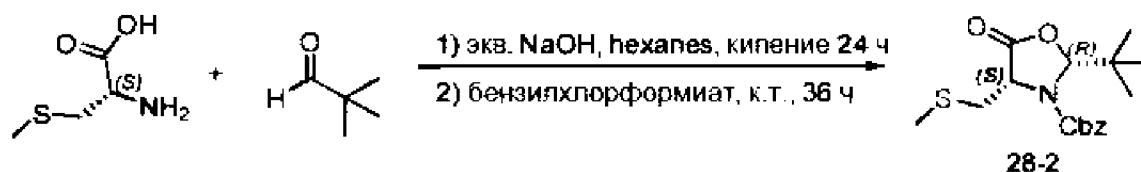
### 3. Синтез соединения 338



[396] К раствору 4-(1-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)этил)бензонитрил 2,2,2-трифторацетата (59 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (1 мл) при 0 °С прибавляли TEA (59 мкл, 0,42 ммоль, 4,0 экв.) и метилизоцианат (9 мг, 0,16 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 34 мг (63%) 8-(1-(4-цианофенил)этил)-N-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид в виде прозрачного красного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  500 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,81 – 7,76 (м, 2H), 7,69 – 7,64 (м, 2H), 7,63 – 7,58 (м, 2H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 5,95 (к,  $J$  = 7,1 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,46 – 4,40 (м, 2H), 4,21 – 4,13 (м, 1H), 4,11 – 4,03 (м, 2H), 3,74 – 3,65 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,67 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 3H).

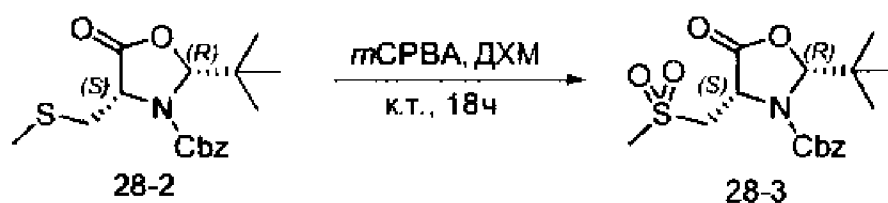
### Пример 28. Синтез соединения 216

#### 1. Синтез промежуточного соединения 28-2



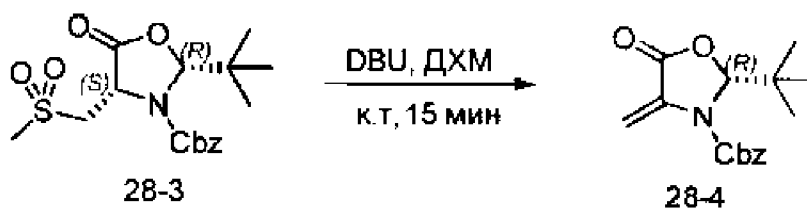
[397] Данная стадия соответствует методу, опубликованному в *Aust. J. Chem.*, **1993**, 46, 73-93 и *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 5120-5125. (S)-S-метилцистеин (5,61 г, 41,5 ммоль) обрабатывали раствором NaOH (1,7 г, 41,5 ммоль, 1 экв.) в воде (25 мл) и через 5 минут полученный гомогенный раствор выпаривали досуха при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. К данной смеси прибавляли раствор пивальдегида (5,35 г, 62,2 ммоль, 1,5 экв.) в гексанах (75 мл). Полученную суспензию нагревали до кипения при перемешивании в течение 24 ч с ловушкой Дина-Старка для удаления воды. Кипячение с обратным холодильником периодически прерывали, чтобы соскрести твердый материал со стенок колбы для облегчения перемешивания. После кипячения с обратным холодильником в течение 24 ч реакционную смесь выпаривали досуха с получением белого твердого вещества. К белому твердому веществу, суспендированному в ДХМ (75 мл), охлажденному до 0 °С на ледяной бане, прибавляли бензилхлорформиат (8,88 мл, 62,2 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 36 ч, погасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), перемешивали в течение 3 ч, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (1/9) в качестве элюентов, с получением 3,0 г (21%) бензил-(2*R*,4*S*)-2-(трет-бутил)-4-((метилтио)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (визуализировали йодом) в качестве вязкого бесцветного масла. НРМС (ХИАД) *m/z* 338,2 (*M*+*H*). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,35 – 7,28 (м, 5Н), 5,48 (с, 1Н), 5,12 (д, *J* = 1,7 Гц, 2Н), 4,43 (дд, *J* = 7,9, 5,7 Гц, 1Н), 2,93 (дд, *J* = 14,0, 8,0 Гц, 1Н), 2,79 (дд, *J* = 14,0, 5,7 Гц, 1Н), 2,03 (с, 3Н), 0,89 (с, 9Н).

## 2. Синтез промежуточного соединения 28-3



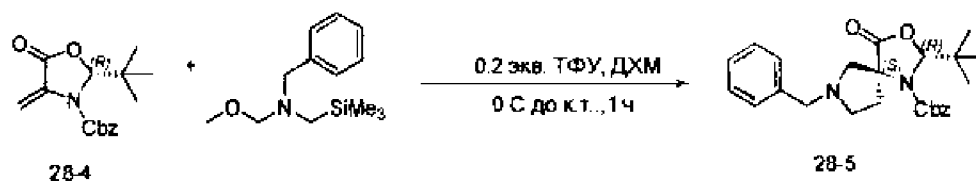
**[398]** К раствору бензил-(2*R*,4*S*)-2-(трет-бутил)-4-((метилтио)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (2,95 г, 8,7 ммоль) в ДХМ (100 мл) прибавляли *m*-ХПБК (3,77 г, 21,8 ммоль, 2,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч и погасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (150 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА / Нех (1/3), в качестве элюента с получением 3,1 г (95%) бензил-(2*R*,4*S*)-2-(трет-бутил)-4-((метилсульфонил)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата. НРМС (ХИАД) *m/z* 370,1 (М+Н). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46 – 7,37 (м, 5Н), 5,65 (с, 1Н), 5,34 – 5,20 (м, 2Н), 5,01 (дд, *J* = 8,0, 3,7 Гц, 1Н), 3,60 (дд, *J* = 15,1, 8,0 Гц, 1Н), 3,49 – 3,36 (м, 1Н), 3,14 (с, 3Н), 0,97 (с, 9Н).

### 3. Синтез промежуточного соединения 28-4



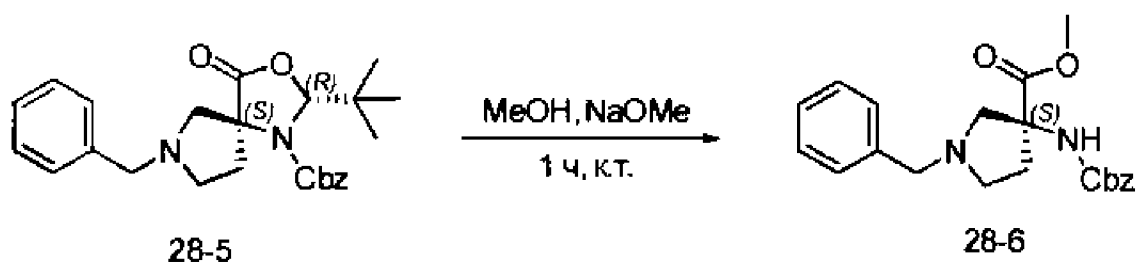
**[399]** В данной стадии следовали методу, опубликованному в *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 5120-5125. К раствору бензил-(2*R*,4*S*)-2-(трет-бутил)-4-((метилсульфонил)метил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (3,05 г, 8,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) охлаждали до 0 °С ледяной баней по каплям прибавляли DBU (1,36 мл, 9,1 ммоль, 1,1 экв.). Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, разбавляли водой (50 мл), и слои разделяли. Органическую фазу дважды промывали дополнительной порцией воды (50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали через короткую пробку из силикагеля с использованием ЕА / Нех (1/2) в качестве элюентов с получением 2,3 г (94%) бензил-(*R*)-2-(трет-бутил)-4-метилтен-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата в виде бесцветного масла. НРМС (ХИАД) *m/z* 290,0 (М+Н). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46 – 7,37 (м, 5Н), 5,79 – 5,58 (м, 3Н), 5,28 (д, *J* = 1,5 Гц, 2Н), 0,96 (с, 9Н).

### 4. Синтез промежуточного соединения 28-5



[400] В данной стадии следовали методу, опубликованному в *Tetrahedron Letters*, Vol. 33, No. 45, pp. 6755-6758, 1992 и *Synthetic Communications*, 25(9), 1295-1302 (1995). К раствору бензил-(*R*)-2-(трет-бутил)-4-метилден-5-оксооксазолидин-3-карбоксилата (1,49 г, 5,1 ммоль) в ДХМ (25 мл) прибавляли *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсилилметил) бензиламин (3,95 мл, 15,4 ммоль, 3 экв.). К полученному раствору, охлажденному до 0 °С на ледяной бане, по каплям прибавляли ТФУ (0,079 мл, 0,2 эквивалента). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин, и ледяную баню удаляли. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, разбавляли ДХМ (40 мл), промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (1/4) в качестве элюентов, с получением 2,2 г (96%) бензил-(2*R*,5*S*)-7-бензил-2-(трет-бутил)-4-оксо-3-окса-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилата (2,20 г, 4,9 ммоль, выход 96%) в виде бесцветного вязкого масла. НРМС (ХИАД)  $m/z$  423,3 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,45 – 7,32 (м, 5H), 7,28 – 7,17 (м, 5H), 5,58 (с, 1H), 5,16 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 5,09 (д,  $J = 12,2$  Гц, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,01 – 2,58 (м, 4H), 2,22 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 0,83 (с, 9H).

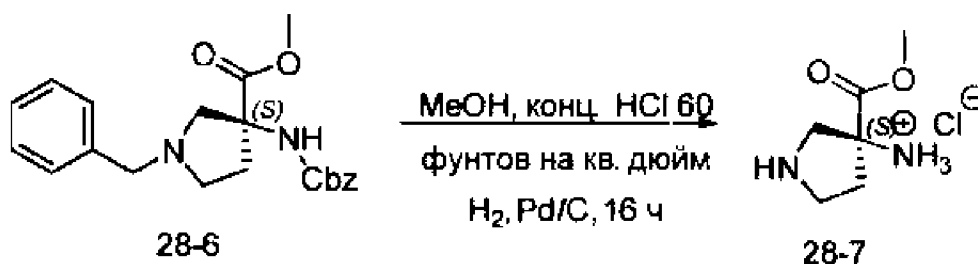
#### 5. Синтез промежуточного соединения 28-6



[401] К раствору бензил-(2*R*,5*S*)-7-бензил-2-(трет-бутил)-4-оксо-3-окса-1,7-дiazаспиро[4.4]нонан-1-карбоксилата (2,18 г, 5,2 ммоль) в MeOH (30 мл) прибавляли NaOMe (2,8 мл 25% в MeOH, ) по каплям при комн. темп. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и разбавляли EtOAc (200 мл), насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и водой (100 мл). Слои разделили, и водную фазу экстрагировали помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали

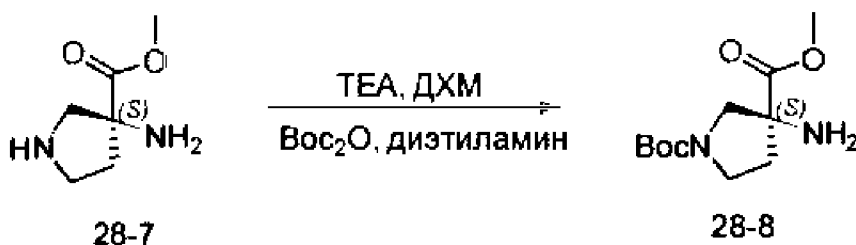
при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (1/1) в качестве элюентов, с получением 1,8 г (94%) метил-(S)-1-бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)пирролидин-3-карбоксилата в виде бесцветного липкого твердого вещества. НРМС (ХИАД)  $m/z$  369,2 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,37 – 7,18 (м, 10H), 5,04 (с, 2H), 3,73 – 3,43 (м, 5H), 3,12 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 2,89 (д,  $J = 10,7$  Гц, 1H), 2,84 – 2,74 (м, 1H), 2,61 (дт,  $J = 9,3, 7,1$  Гц, 1H), 2,40 (ddd,  $J = 13,2, 7,4, 5,6$  Гц, 1H), 2,05 (дт,  $J = 13,6, 7,0$  Гц, 1H).

#### 6. Синтез промежуточного соединения 28-7



[402] К раствору метил-(S)-1-бензил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)пирролидин-3-карбоксилата (1,78 г, 4,8 ммоль) в MeOH (25 мл) прибавляли концентрированную HCl (0,150 мл) и палладий (5% на угле, 300 мг). Полученную смесь продували водородом в течение 30 минут, а затем перемешивали при комн. темп. в атмосфере водорода (1 атм) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 691 мг (61%) метил-(S)-3-аминопирролидин-3-карбоксилата дигидрогенхлорида в виде липкой соли. НРМС (ХИАД)  $m/z$  145,1 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,73 (с, 3H), 3,42 – 3,31 (м, 2H), 3,28 – 3,20 (м, 1H), 3,03 (д,  $J = 11,9$  Гц, 1H), 2,29 (дт,  $J = 13,3, 8,5$  Гц, 1H), 1,92 (тд,  $J = 8,0, 3,9$  Гц, 1H).

#### 7. Синтез промежуточного соединения 28-8

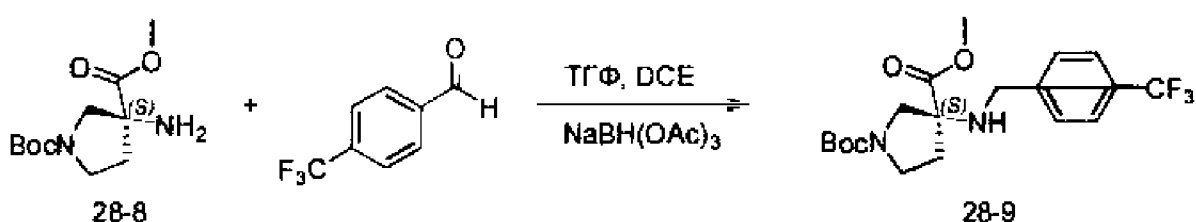


[403] К раствору метил-(S)-3-аминопирролидин-3-карбоксилата дигидрогенхлорида (631 мг, 2,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) прибавляли ТЕА (3,1 мл, 22,0 ммоль, 7,6 экв.) и  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (960 мг, 4,4 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин, погасили диэтиламином



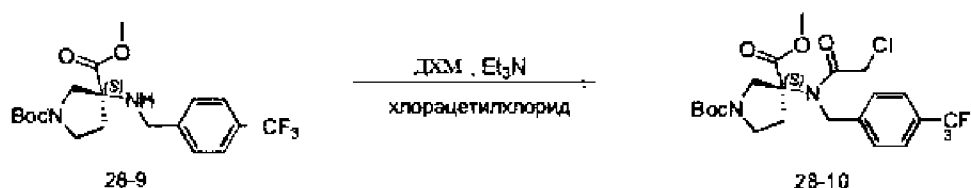
(0,453 мл, 4,4 ммоль, 1,5 экв.), перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин, промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%) с получением 656 мг (61%) 1-(трет-бутил)-3-метил-(S)-3-аминопирролидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  189,1 (M+H)- $\text{C}_4\text{H}_9$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  3,77 (с, 3H), 3,72 (дд,  $J = 11,2, 4,4$  Гц, 1H), 3,53 (дк,  $J = 8,4, 4,6, 3,7$  Гц, 2H), 3,32 – 3,31 (м, 1H), 2,33 (дк,  $J = 12,8, 8,2$  Гц, 1H), 2,00 – 1,88 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

#### 8. Синтез промежуточного соединения 28-9



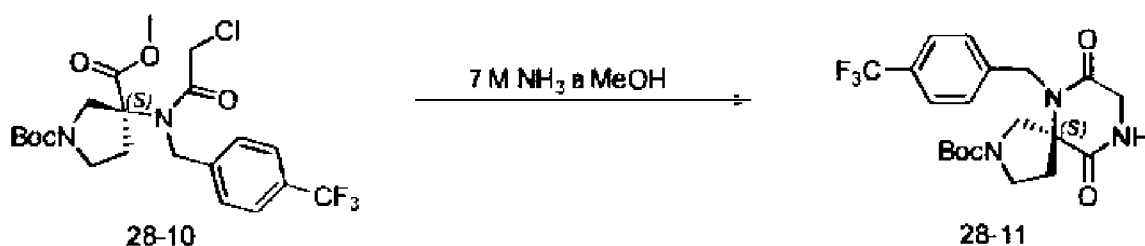
**[404]** К смеси 1-(трет-бутил)-3-метил (S)-3-аминопирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,20 г, 4,91 ммоль) и *p*-трифторметилбензальдегида (1,71 г, 9,8 ммоль, 2,0 экв.) в смеси ТГФ (30 мл) и DCE (10 мл) прибавляли HOAc (1 мл). К полученной смеси перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин прибавляли STAB (5,21 г, 24,56 ммоль, 5,0 экв.). Смесь продолжали перемешивать при комн. темп. в течение 48 ч, выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (150 мл) и насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (60 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА / Нех (1/4) в качестве элюентов с получением 1,2 г (62%) 1-(трет-бутил)-3-метил-(S)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  403,1 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,61 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,55 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 3,90 – 3,79 (м, 1H), 3,79 – 3,65 (м, 5H), 3,55 (кд,  $J = 8,3, 7,9, 4,2$  Гц, 1H), 3,50 – 3,40 (м, 2H), 2,37 – 2,26 (м, 1H), 2,09 (ддт,  $J = 12,0, 7,5, 3,7$  Гц, 1H), 1,46 (д,  $J = 20,4$  Гц, 9H).

#### 9. Синтез промежуточного соединения 28-10



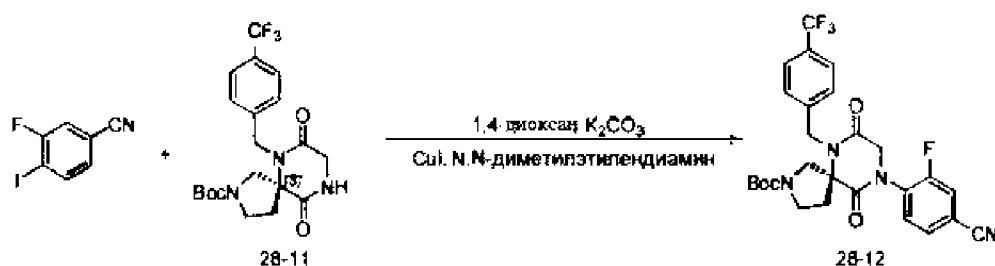
**[405]** К смеси 1-(*трет*-бутил)-3-метил-(*S*)-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,20 г, 2,98 ммоль) и ТЕА (6,24 мл, 44,73 ммоль, 15,0 экв.) в ДХМ (50 мл), охлажденной до 0 °С, прибавляли хлорацетилхлорид (3,37 г, 29,82 ммоль, 10,0 экв.) по каплям, используя шприц. По завершении добавления ледяную баню убирали. Полученную коричневую суспензию перемешивали при комн. темп. в течение 1,5 ч, разбавляли ДХМ (75 мл) и промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (75 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА / Нех (4/6) в качестве элюентов с получением 0,92 г (64%) 1-(трет-бутил)-3-метил (*S*)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)пирролидин-1,3-дикарбоксилатов. НРМС (ХИАД)  $m/z$  379,2 ( $M+H$  с потерей  $\text{Boc}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,75 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,63 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 5,02 (д,  $J = 19,3$  Гц, 1H), 4,85 (д, 1H), 4,34 – 4,16 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,53 – 3,42 (м, 1H), 3,40 – 3,33 (м, 2H), 2,46 – 2,21 (м, 2H), 1,46 (д,  $J = 4,3$  Гц, 9H).

10. Синтез промежуточного соединения 28-11



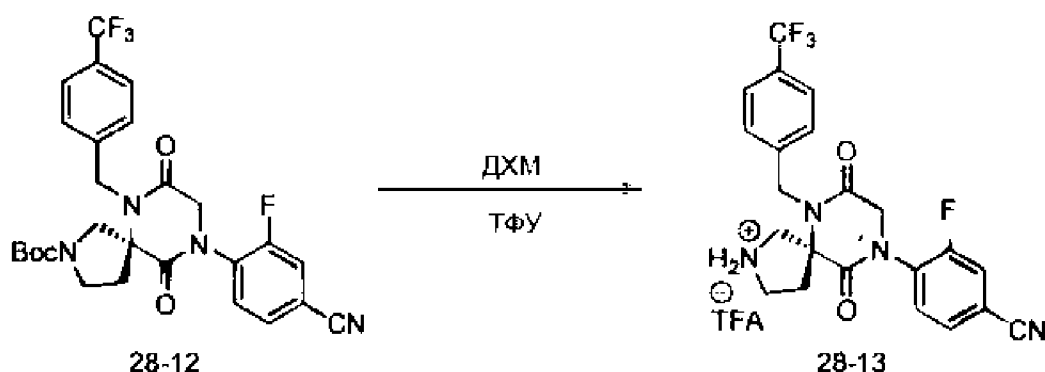
**[406]** К 1-(трет-бутил)-3-метил-(*S*)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)пирролидин-1,3-дикарбоксилата (0,90 г, 1,88 ммоль) прибавляли  $\text{NH}_3$  в МеОН (7 М, 25 мл). Смесь герметично закрывали, нагревали при 80 °С в течение 1,5 ч, охлаждали до комн. темп., выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (100 мл) и водой (50 мл). Водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА / Нех (градиент от 0–100% и 100%) в качестве элюентов, с получением 0,72 г (89%) *трет*-бутил-(*S*)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  372,1 ( $M+H$ ) ( $-\text{C}_4\text{H}_9$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,66 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,43 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,01 (дд,  $J = 33,8, 17,0$  Гц, 1H), 4,69 (дд,  $J = 37,6, 17,1$  Гц, 1H), 4,18 (д,  $J = 4,5$  Гц, 2H), 3,95 – 3,84 (м, 1H), 3,61 – 3,46 (м, 3H), 2,49 – 2,33 (м, 2H), 1,42 (д,  $J = 24,0$  Гц, 9H).

11. Синтез промежуточного соединения 28-12



[407] К смеси *трет*-бутил-(S)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (280 мг, 0,63 ммоль), CuI (60 мг, 0,32 ммоль, 0,5 экв.),  $K_2CO_3$  (349 мг, 2,53 ммоль, 4,0 экв.) и арилиодид (234 мг, 0,95 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) прибавляли N,N-диметилэтилендиамин (0,034 мл, 0,32 ммоль, 0,5 экв.). Полученную смесь нагревали при 115 °С в атмосфере  $N_2$  в течение 18 ч в герметично закрытом сосуде, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, промывали дополнительной порцией диоксана (15 мл) и ДХМ (30 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА / Нех (1/1) в качестве элюентов с получением 187 мг (54%) трет-бутил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата. НРМС (ХИАД)  $m/z$  491,1 (M+H) ( $-C_4H_9$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,82 – 7,64 (м, 5H), 7,50 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,15 – 5,02 (м, 1H), 4,81 – 4,57 (м, 3H), 4,00 (д,  $J = 12,1$  Гц, 1H), 3,66 (д,  $J = 12,3$  Гц, 1H), 3,62 – 3,47 (м, 2H), 2,59 – 2,48 (м, 2H), 1,43 (д,  $J = 15,3$  Гц, 9H).

12. Синтез промежуточного соединения 28-13



[408] К раствору трет-бутил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (186 мг, 0,34 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали при пониженном давлении с получением 189 мг (99%) (S)-4-(7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-

триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрила в виде соли ТФУ. НРМС (ХИАД)  $m/z$  447,1 (M+H).

### 13. Синтез соединения 216



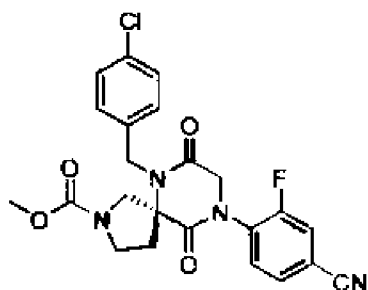
**[409]** К смеси (S)-4-(7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-9-ил)-3-фторбензонитрила (30 мг соль ТФУ, 0,054 ммоль) и DIEA (0,047 мл, 0,27 ммоль, 5,0 экв.) в ДХМ (1,0 мл) прибавляли метилхлорформат (0,012 мл, 0,16 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин, выпаривали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10–100% АСН / воды (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini C18 5 микрон) с получением 21 мг (78%) метил-(S)-9-(4-циано-2-фторфенил)-7,10-диоксо-6-(4-(трифторметил)бензил)-2,6,9-триазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилата (21 мг, 0,042 ммоль, выход 78%, соединение 216) в виде белого аморфного твердого вещества. НРМС (ХИАД)  $m/z$  505 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,84 – 7,65 (м, 5H), 7,49 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 5,05 (дт,  $J$  = 9,5, 5,2 Гц, 1H), 4,87 – 4,73 (м, 1H), 4,73 – 4,56 (м, 2H), 4,05 (д,  $J$  = 12,2 Гц, 1H), 3,76 – 3,48 (м, 6H), 2,64 – 2,45 (м, 2H).

**[410]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 216:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 183          | M+H=486,1       |
| 184          | M+H=487,2       |
| 185          | M+H=452,1       |
| 205          | M+H=455,1       |
| 206          | M+H=455,1       |
| 207          | M+H-Вос=413,1   |
| 208          | M+H-Вос=447,1   |
| 209          | M+H=489,2       |

|     |           |
|-----|-----------|
| 210 | M+H=497,2 |
| 211 | M+H=471,1 |
| 212 | M+H=495,2 |
| 213 | M+H=481,2 |
| 214 | M+H=469,1 |
| 215 | M+H=531,2 |
| 217 | M+H=529,2 |
| 218 | M+H=503,2 |
| 219 | M+H=515,2 |
| 220 | M+H=441,1 |
| 221 | M+H=483,2 |
| 222 | M+H=475,1 |
| 223 | M+H=517,2 |
| 224 | M+H=478,1 |
| 225 | M+H=443,2 |

Пример 29. Синтез соединения 211

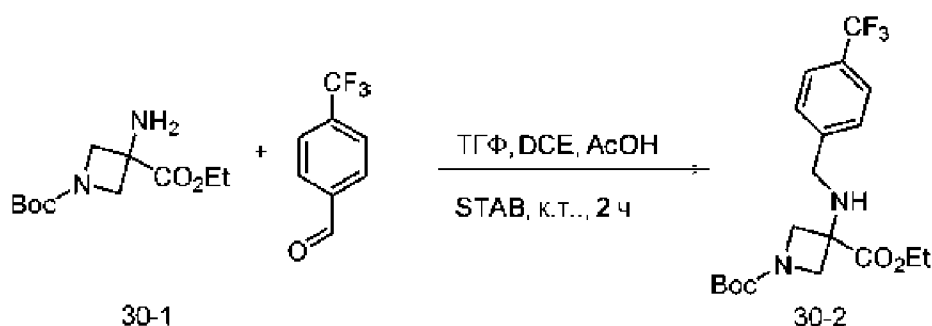


Соединение 211

[411] Использовали метод, аналогичный Примеру 28, за исключением того, что *п*-хлорбензальдегид использовали на стадии 8 вместо *п*-CF<sub>3</sub> бензальдегида.

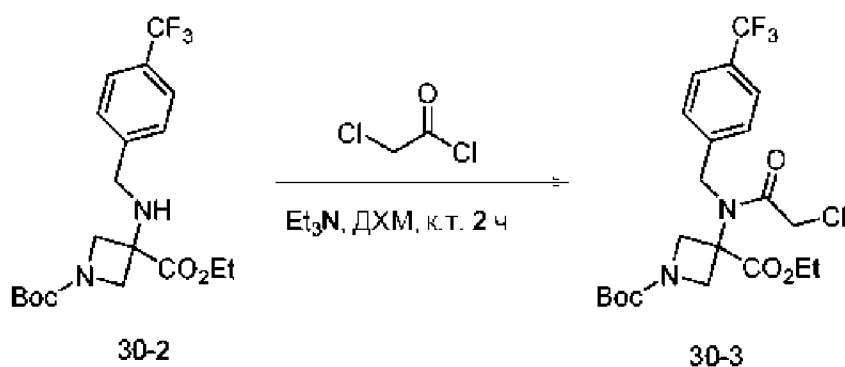
Пример 30. Синтез соединения 320

1. Синтез промежуточного соединения 30-2



**[412]** К раствору 1-(*tert*-бутил)-3-этил-3-аминоазетидин-1,3-дикарбоксилата (5,0 г, 20,5 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (50 мл) и DCE (10 мл) прибавляли 4-трифторметилбензальдегид (5,3 г, 30,7 ммоль, 1,5 экв.). К данной смеси перемешивали в течение 15 мин прибавляли STAB (13,0 г, 61,4 ммоль, 3,0 экв.) и AcOH (5 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (60 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (градиент от 0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1-(*tert*-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата. НРМС (ЭС)  $m/z$  347,15 ( $M+H^+Bu$ ).

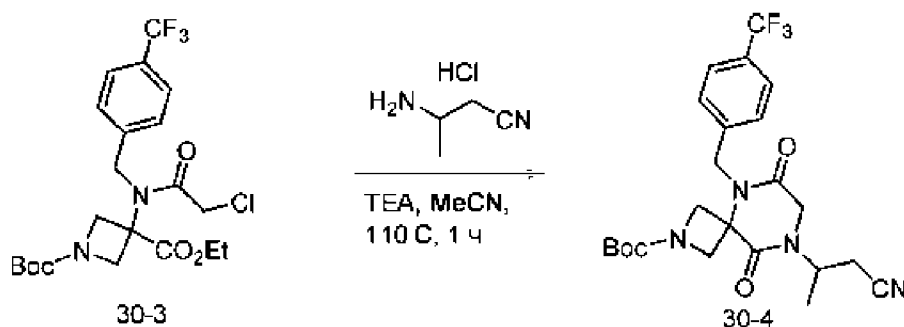
## 2. Синтез промежуточного соединения 30-3



**[413]** К раствору 1-(*tert*-бутил)-3-этил-3-((4-(трифторметил)бензил)амино)азетидин-1,3-дикарбоксилата (20,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0 °C прибавляли TEA (14,3 мл, 102 ммоль, 5,0 экв.) и хлорацетилхлорид (3,3 мл, 40,9 ммоль, 2,0 экв.). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч перед тем, как выливали в насыщенный водный  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл). Слои были разделяли, и водный слой трижды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , концентрировали и очищали

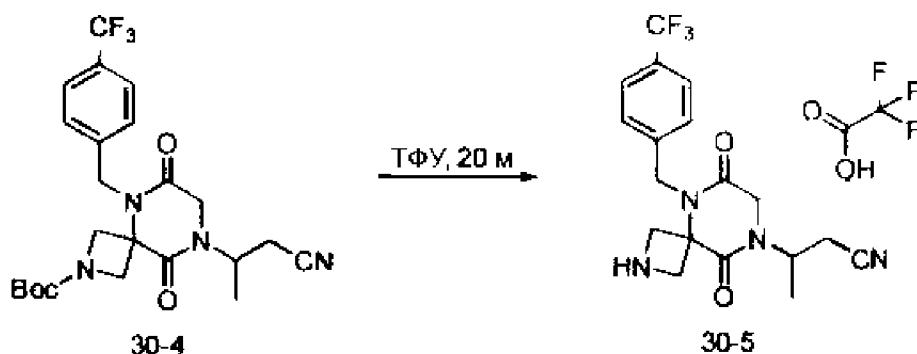
хроматографией на силикагеле (градиент от 0–100% EtOAc/гексаны) с получением 8,2 г (84% за 2 стадии) 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  479,15 ( $M+H$ ).

### 3. Синтез промежуточного соединения 30-4



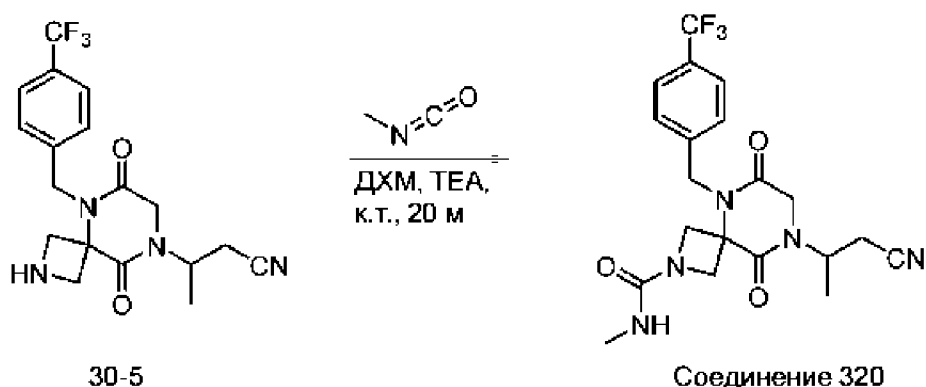
**[414]** К раствору 1-(*трет*-бутил)-3-этил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)азетидин-1,3-дикарбоксилата (0,20 г, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (2 мл) в микроволновом сосуде прибавляли 3-аминобутаннитрила гидрохлорид (76 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (175 мкл, 1,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 110 °C в микроволновом реакторе в течение 1 ч. Смесь, содержащую *трет*-бутил-8-(1-цианопропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат, использовали непосредственно на следующей стадии. НРМС (ЭС)  $m/z$  481,1 ( $M+H$ ).

### 4. Синтез промежуточного соединения 30-5



**[415]** К данной смеси, содержащей *трет*-бутил-8-(1-цианопропан-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат (202 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ, прибавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 минут и концентрировали с получением 3-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бутаннитрила 2,2,2-трифторацетата. НРМС (ЭС)  $m/z$  381,1 ( $M+H$ ).

### 5. Синтез соединения 320



**[416]** К раствору 3-(6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бутаннитрила 2,2,2-трифторацетата (160 мг, 0,42 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавляли ТЕА (0,5 мл) и метилизоцианат (200 мг, 3,5 ммоль, 8,3 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 мин, выпаривали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 6,8 мг (4% за 3 стадии) 8-(1-цианопропан-2-ил)-*N*-метил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида. НРМС (ЭС)  $m/z$  438,1 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,66 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,50 (д,  $J = 8,6$  Гц, 2H), 5,22 – 5,01 (м, 2H), 4,87 – 4,75 (м, 1H), 4,44 (дд,  $J = 17,3, 9,3$  Гц, 2H), 4,18 (д,  $J = 1,6$  Гц, 2H), 4,07 (дд,  $J = 9,3, 0,6$  Гц, 2H), 2,98 (дд,  $J = 17,1, 8,6$  Гц, 1H), 2,86 (дд,  $J = 17,1, 6,1$  Гц, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,40 (д,  $J = 6,9$  Гц, 3H).

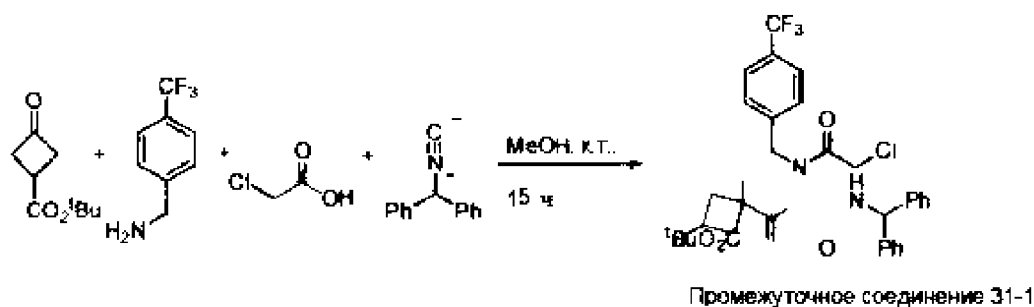
**[417]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 320:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 518A         | M+H=464,2       |
| 516A         | M+H=452,2       |
| 323          | M+H=466,2       |
| 324          | M+H=488,2       |
| 520A         | M+H=463,2       |
| 326          | M+H=452,2       |

#### Пример 31. Синтез Соединения 429B

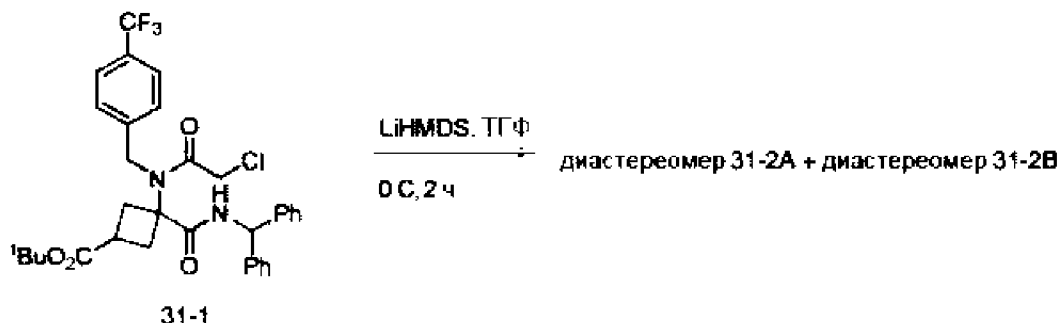
##### 1. Синтез промежуточного соединения 31-1





[418] К смеси 4-трифторметилбензиламина (1,8 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.) и *tert*-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата (1,8 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли (изоцианометил)дипензол (2,1 г, 10,9 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (1,0 г, 10,4 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле EA/HE (градиент от 0–100%) с получением 4,5 г (70%) *tert*-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 1-1). НРМС (ЭС)  $m/z$  615,2 ( $M+H$ ).

2. Синтез диастереомера 31-2А и диастереомера 31-2В



[419] К раствору *tert*-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 31-1) (4,5 г, 7,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл), охлажденному до 0 °C на ледяной бане, прибавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 8,8 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 ч, погасили MeOH (5 мл), концентрировали на SiO<sub>2</sub> (20 г) и очищали хроматографией на силикагеле, используя EA/HE (градиент от 0–100%) с получением соответствующих диастереомеров. Диастереомер 31-2А (1,8 г, 42%), диастереомер 31-2В (1,8 г, 42%).

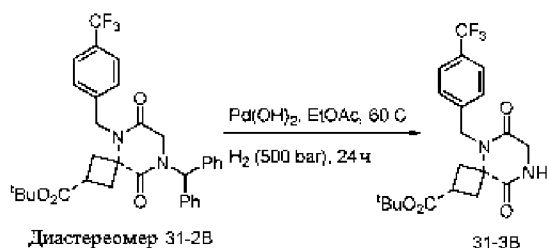
[420] Характеристика диастереомера 31-2А: НРМС (ЭС)  $m/z$  579,2 ( $M+H$ ). <sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-*d*<sub>4</sub>, 400 МГц, ч./млн.) δ 7,60 – 7,48 (м, 2H), 7,35 – 7,24 (м, 8H), 7,17 –

7,06 (м, 4H), 6,89 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,88 – 2,76 (м, 1H), 2,68 – 2,46 (м, 4H), 1,29 (с, 9H).

**[421]** Характеристика диастереомера 31-2В: НРМС (ЭС)  $m/z$  579,2 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,49 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,34 – 7,25 (м, 6H), 7,21 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,13 – 7,07 (м, 4H), 6,88 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,68 (с, 2H), 3,01 – 2,79 (м, 3H), 2,59 – 2,40 (м, 2H), 1,32 (с, 9H).

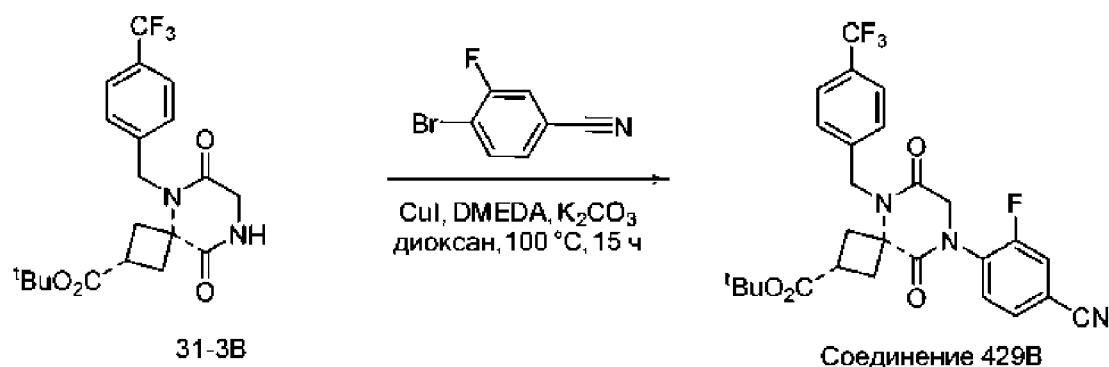
**[422]** Диастереомер 31-2В использовали в последующих примерах. Конечные соединения, полученные из диастереомера 31-2А, выделяли с использованием диастереомера 31-2А в качестве исходного материала в аналогичной последовательности.

### 3. Синтез промежуточного соединения 31-3В



**[423]** К раствору диастереомера 31-2В (1,8 г, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (20 мл) прибавляли  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20% на угле, 2 г). Смесь продували водородом в течение 10 мин, нагревали при 60 °С в атмосфере водорода (изначально при 700 фунтов на кв. дюйм) в течение 24 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0–20%) с получением 1,0 г (78%) промежуточного соединения 31-3В. НРМС (ЭС)  $m/z$  357,1 (M+H- $t\text{Bu}$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,67 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,44 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,16 – 3,02 (м, 1H), 3,02 – 2,86 (м, 2H), 2,73 – 2,59 (м, 2H), 1,46 (с, 9H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

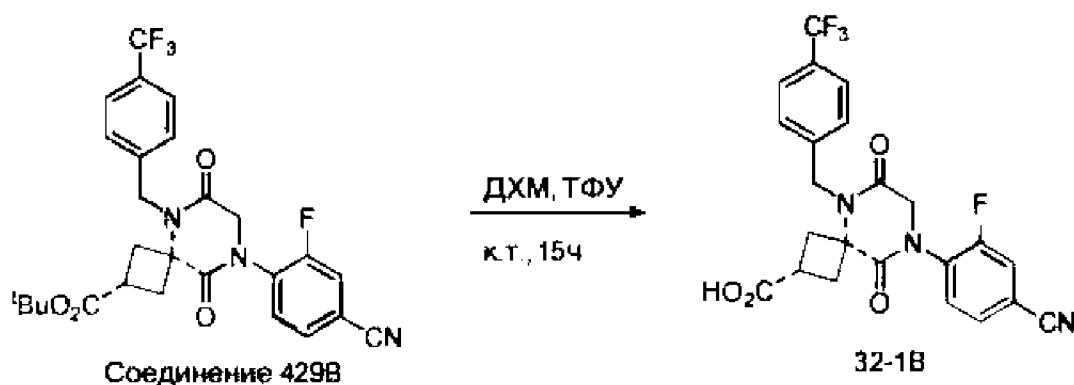
### 4. Синтез 429В



**[424]** К смеси иодида меди (109 мг, 0,57 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (0,32 г, 2,3 ммоль, 2,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (0,27 г, 1,4 ммоль, 1,2 экв.) и промежуточного соединения 1-3В (0,47 г, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в сосуд прибавляли 1,4-диоксан (5 мл) и *N,N'*-диметилэтилендиамин (61 мкл, 0,57 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали при 100 °С в течение 4 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%), с получением 0,40 г (66%) соединений 429В. НРМС (ЭС)  $m/z$  476,1 ( $M+H-^tBu$ ).  $^1H$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,80 – 7,74 (м, 1H), 7,71 – 7,66 (м, 4H), 7,53 – 7,46 (м, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,15 – 2,99 (м, 3H), 2,85 – 2,71 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

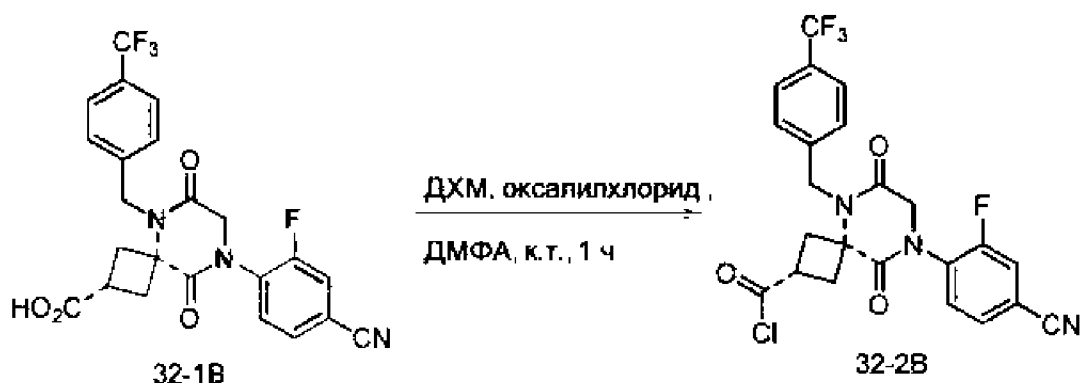
Пример 32. Синтез Соединения 486В

1. Синтез промежуточного соединения 32-1В



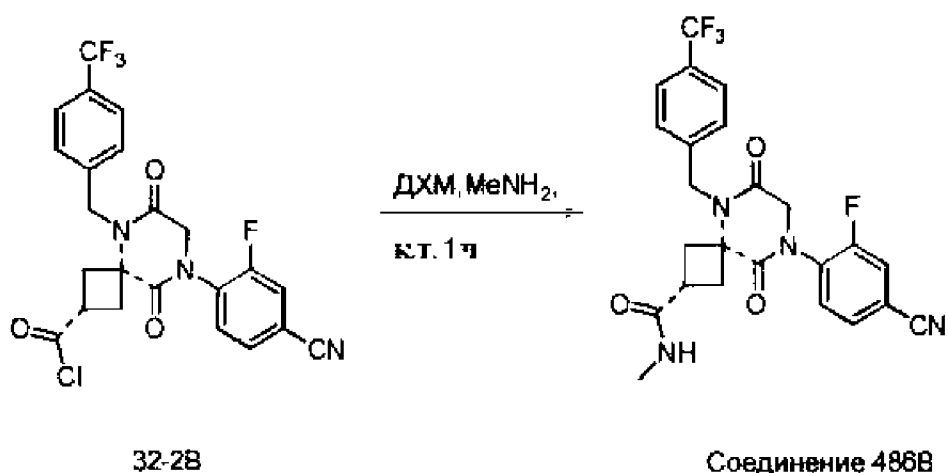
**[425]** В колбу, содержащую соединение 429В (0,36 г, 0,68 ммоль, 1,0 экв.), прибавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения 32-1В. НРМС (ЭС)  $m/z$  474,1 ( $M-H$ ). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

2. Синтез промежуточного соединения 32-2В



**[426]** К промежуточному соединению 32-1В (0,32 г, 0,68 ммоль, 1,0 экв.), растворенному в ДХМ (5 мл), прибавляли оксалилхлорид (0,17 г, 1,36 ммоль, 2,0 экв.) и каплю ДМФА (~50 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения 32-2В, которое использовали непосредственно без охарактеризования.

### 3. Синтез Соединения 486В



**[427]** К промежуточному соединению 32-2В (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), растворенному в ДХМ (3 мл), прибавляли метиламин (2 М в ТГФ, 2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали. Данный материал растворяли в ДМФА (2,0 мл), фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 20–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 31,4 мг (64%) соединения 486В. НРМС (ЭС)  $m/z$  489,1 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-  $d_4$ )  $\delta$  7,78 – 7,74 (м, 1H), 7,72 – 7,65 (м, 4H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,18 – 3,07 (м, 3H), 2,78 – 2,67 (м, 5H).

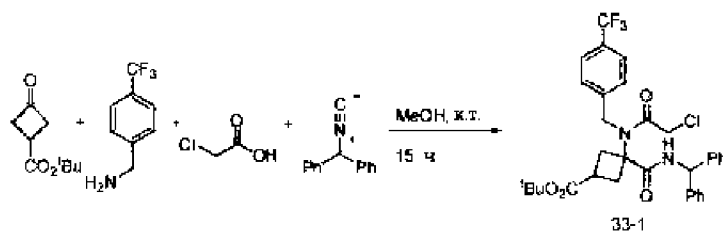
**[428]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 486В:

| Диастереомер<br>№ | НРМС (ЭС) m/z              | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 429B              | M+H- <sup>t</sup> Bu=476,1 | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,78 – 7,64 (м, 5H), 7,53 – 7,47 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 2,99 – 2,89 (м, 1H), 2,87 – 2,79 (м, 2H), 2,75 – 2,67 (м, 2H), 1,40 (с, 9H)                                    |
| 429A              | M+H=532,2                  | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,77 – 7,72 (м, 1H), 7,70 – 7,64 (м, 4H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,12 – 3,01 (м, 3H), 2,81 – 2,71 (м, 2H), 1,40 (с, 9H)                                    |
| 485A              | M+H=475,1                  | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,81 – 7,76 (м, 1H), 7,75 – 7,69 (м, 2H), 7,68 – 7,63 (м, 2H), 7,51 – 7,45 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,10 – 2,99 (м, 1H), 2,82 – 2,76 (м, 4H)                             |
| 485B              | M+H=475,1                  | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,71 – 7,64 (м, 4H), 7,51 – 7,46 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,22 – 3,08 (м, 3H), 2,79 – 2,68 (м, 2H)                                                  |
| 486B              | M+H=489,1                  | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,78 – 7,74 (м, 1H), 7,72 – 7,65 (м, 4H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,18 – 3,07 (м, 3H), 2,78 – 2,67 (м, 5H)                                                  |
| 487A              | M+H=503,2                  | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,76 (м, 1H), 7,76 – 7,69 (м, 2H), 7,68 – 7,63 (м, 2H), 7,50 – 7,45 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,38 – 3,27 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 2,88 – 2,76 (м, 4H) |
| 486A              | M+H=489,2                  | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,68 (м, 2H), 7,68 – 7,64 (м, 2H), 7,51 – 7,46 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,04 – 2,93 (м, 1H), 2,84 – 2,68 (м, 7H)                             |
| 487B              | M+H=503,2                  | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 4H), 7,54 – 7,48 (м,                                                                                                                            |

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |               | 2H), 5,15 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,29 – 3,09 (м, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,78 – 2,69 (м, 2H)                                                                                                                                |
| 877A           | M+H=485       | (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 9,5, 2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,38 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,67 – 2,56 (м, 4H). |

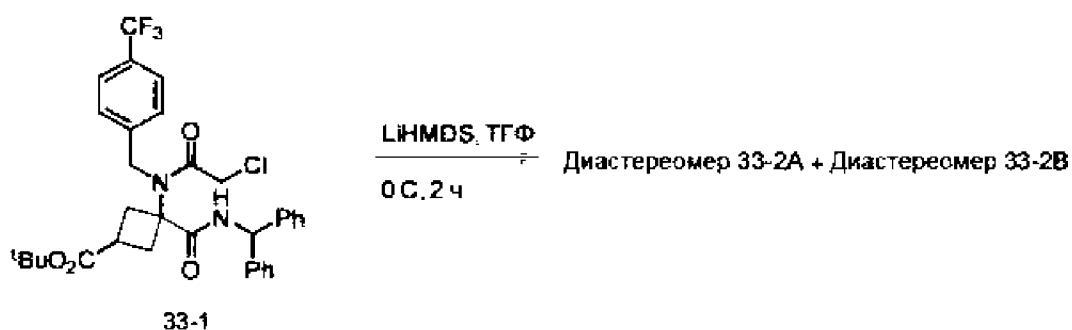
### Пример 33. Синтез Соединения 444В

#### 1. Синтез промежуточного соединения 33-1



**[429]** К смеси 4-трифторметилбензиламина (3,2 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата (3,1 г, 18,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли (изоцианометил)ен)дифензол (3,7 г, 19,3 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (1,8 г, 19,3 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле ЕА/НЕ (градиент от 0–100%) с получением 10,5 г (93%) *трет*-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 33-1). НРМС (ЭС) m/z 615,25 (M+H).

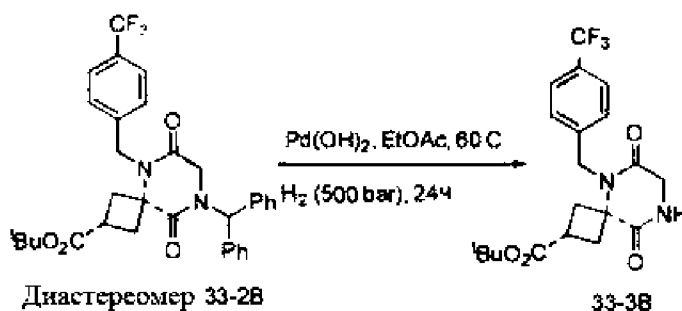
#### 2. Синтез диастереомера 33-2В



[430] К раствору *трет*-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 33-1) (10,5 г, 17,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл), охлажденному до 0 °С на ледяной бане, по каплям прибавляли LHMDS (1 М в ТГФ, 20,5 ммоль, 1,2 экв.) в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч и MeOH прибавляли (5 мл), концентрировали на SiO<sub>2</sub> (20 г) и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%) с получением соответствующих диастереомеров. Диастереомер 33-2А ((отбрасывали), диастереомер 33-2В (3,0 г, 30%).

[431] Характеристика диастереомера 33-2В: НРМС (ЭС) *m/z* 579,2 (М+Н). <sup>1</sup>Н-ЯМР (метанол-*d*<sub>4</sub>, 400 МГц, ч./млн.) δ 7,49 (д, *J* = 7,9 Гц, 2Н), 7,34 – 7,25 (м, 6Н), 7,21 (д, *J* = 7,9 Гц, 2Н), 7,13 – 7,07 (м, 4Н), 6,88 (с, 1Н), 4,86 (с, 2Н), 3,68 (с, 2Н), 3,01 – 2,79 (м, 3Н), 2,59 – 2,40 (м, 2Н), 1,32 (с, 9Н).

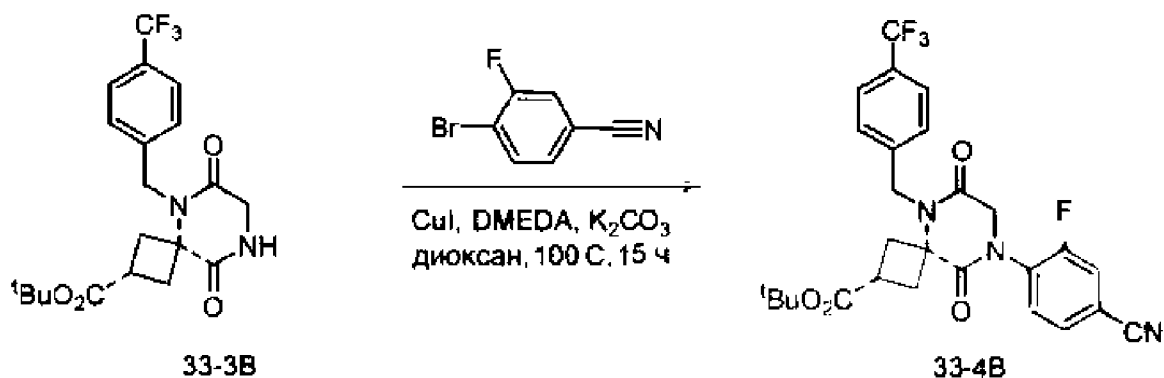
3. Синтез промежуточного соединения 33-3В



[432] К раствору диастереомера 33-2В (3,0 г, 5,2 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (80 мл) прибавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (20% на угле, 6 г). Смесь продували водородом в течение 10 мин, нагревали при 60 °С в атмосфере водорода (изначально при 500 фунтов на кв. дюйм) в течение 24 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0–20%) с получением 1,75 г (82%) промежуточного соединения 33-3В. НРМС (ЭС) *m/z* 357,1 (М+Н-<sup>t</sup>Bu). <sup>1</sup>Н-ЯМР: (метанол-*d*<sub>4</sub>, 400 МГц, ч./млн.) δ 7,67 (д, *J* = 8,0 Гц, 2Н), 7,44 (д, *J* = 7,9 Гц, 2Н), 5,04

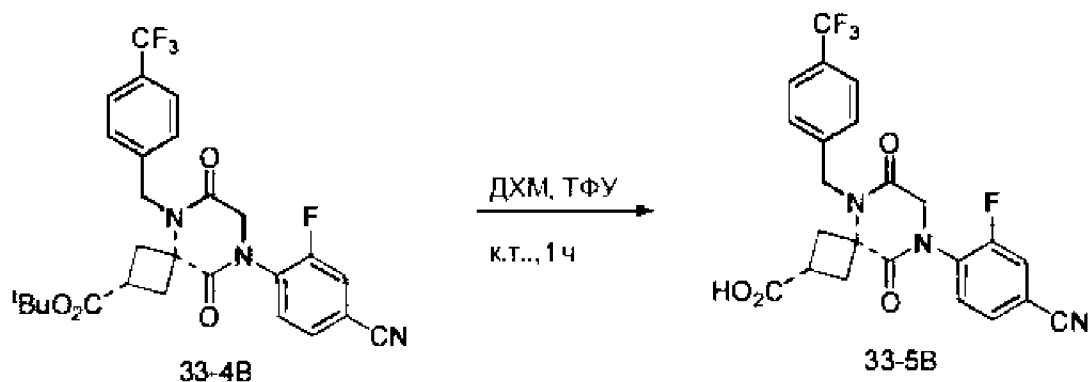
(с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,16 – 3,02 (м, 1H), 3,02 – 2,86 (м, 2H), 2,73 – 2,59 (м, 2H), 1,46 (с, 9H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

#### 4. Синтез промежуточного соединения 33-4В



**[433]** К смеси иодида меди (369 мг, 1,9 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (1,6 г, 11,6 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (1,4 г, 7,0 ммоль, 1,8 экв.) и промежуточного соединения 33-3В (1,6 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) в сосуде прибавляли 1,4-диоксан (16 мл) и *N,N'*-диметилэтилендиамин (209 мкл, 1,9 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали при 100 °С в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%) с получением 1,7 г (84%) промежуточного соединения 33-4В. НРМС (ЭС) *m/z* 476,1 (*M*+*H*<sup>+</sup>*t*Bu). <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 400 МГц, ч./млн.) δ 7,70 – 7,65 (м, 2H), 7,63 – 7,60 (м, 1H), 7,60 – 7,56 (м, 1H), 7,56 – 7,51 (м, 1H), 7,44 – 7,39 (м, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,40 – 4,38 (м, 2H), 3,19 – 3,11 (м, 2H), 3,03 – 2,94 (м, 1H), 2,70 – 2,62 (м, 2H), 1,42 (с, 9H).

## 5. Синтез промежуточного соединения 33-5В

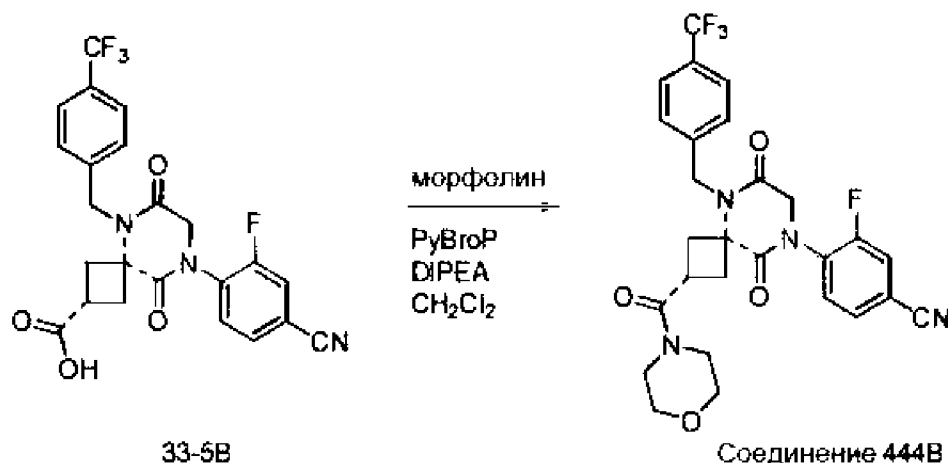


**[434]** К раствору промежуточного соединения 1-4В (1,7 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (18 мл) прибавляли ТФУ (18 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в



течение 1 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения 33-5В. НРМС (ЭС)  $m/z$  474,0 (M-H).

#### 6. Синтез Соединения 444В



**[435]** К смеси морфолина (9,0 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), PyBroP (49 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и промежуточного соединения 33-5В (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл), охлажденного до 0 °С на ледяной бане, по каплям прибавляли DIEA (0,073 мл, 0,42 ммоль, 4,0 экв.). Смесь нагревали до комн. темп., перемешивали в течение 30 мин, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением смеси, которую снова очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (1/9) с получением 26,4 мг (46%) соединения 444В. НРМС (ЭС)  $m/z$  545 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,81 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,55 – 7,49 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,65 – 3,57 (м, 4H), 3,55 – 3,49 (м, 2H), 3,31 – 3,14 (м, 5H), 2,81 – 2,72 (м, 2H).

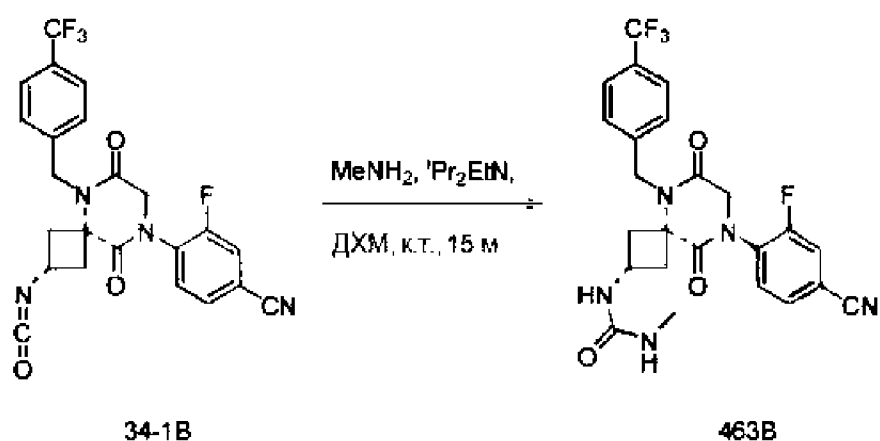
**[436]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 444В:

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) $m/z$ | $^1\text{H}$ ЯМР                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 446В           | M+H=515,2       | (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 – 7,76 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,56 – 7,50 (м, 2H), 5,15 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,06 – 3,94 (м, 4H), 3,19 – 3,11 (м, 2H), 3,06 – 2,95 (м, 1H), 2,73 – 2,64 (м, 2H), 2,33 – 2,23 (м, 2H) |

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 448B           | M+H=529,2     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,76 (м, 1H), 7,75 – 7,67 (м, 4H), 7,60 – 7,49 (м, 2H), 5,20 – 5,13 (м, 2H), 4,54 – 4,50 (м, 2H), 3,52 – 3,41 (м, 1H), 3,29 – 3,20 (м, 2H), 2,88 – 2,79 (м, 3H), 2,79 – 2,71 (м, 2H), 2,61 – 2,53 (м, 1H), 0,80 – 0,69 (м, 2H), 0,69 – 0,58 (м, 2H) |
| 450B           | M+H=559,2     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,67 (м, 4H), 7,56 – 7,50 (м, 2H), 5,23 – 5,09 (м, 2H), 4,57 – 4,46 (м, 2H), 4,04 – 3,95 (м, 1H), 3,86 – 3,77 (м, 1H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 3,30 – 3,01 (м, 5H), 2,81 – 2,71 (м, 2H), 1,85 – 1,77 (м, 2H), 1,45 – 1,34 (м, 2H) |
| 452B           | M+H=531,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,81 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,53 – 7,48 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,95 – 4,80 (м, 3H), 4,55 – 4,49 (м, 4H), 3,21 – 3,09 (м, 3H), 2,84 – 2,72 (м, 2H)                                                                                            |
| 458B           | M+H=515,10    | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,51 – 7,45 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,16 – 3,04 (м, 3H), 2,77 – 2,66 (м, 2H), 2,64 – 2,56 (м, 1H), 0,71 – 0,64 (м, 2H), 0,48 – 0,42 (м, 2H)                                                         |
| 462B           | M+H=545,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,39 – 4,31 (м, 1H), 4,30 – 4,21 (м, 1H), 3,19 – 3,07 (м, 3H), 2,80 – 2,67 (м, 2H), 2,28 – 2,16 (м, 4H)                                                         |

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 469B           | M+H=519,2     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 4H), 7,52 – 7,47 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,57 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,28 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,23 – 3,09 (м, 3H), 2,82 – 2,70 (м, 2H)                                 |
| 473B           | M+H=565,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 4H), 7,52 – 7,47 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,13 – 4,02 (м, 1H), 3,19 – 3,07 (м, 3H), 2,94 – 2,81 (м, 2H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 2,59 – 2,43 (м, 2H)                      |
| 477B           | M+H=545,2     | (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,56 – 7,50 (м, 2H), 5,24 – 4,67 (м, 7H), 4,54 – 4,49 (м, 2H), 3,36 – 2,91 (м, 6H), 2,84 – 2,73 (м, 2H)                                                                        |
| 462A           | M+H=545       | (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,81 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,98 – 3,89 (м, 1H), 3,82 – 3,70 (м, 1H), 3,20 – 3,06 (м, 3H), 2,78 – 2,67 (м, 2H), 2,67 – 2,58 (м, 2H), 1,84 – 1,74 (м, 2H). |
| 249B           | M+H=529       | (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,72 – 7,66 (м, 4H), 7,51 – 7,47 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,30 – 4,19 (м, 1H), 3,20 – 3,06 (м, 3H), 2,77 – 2,65 (м, 2H), 2,29 – 2,18 (м, 2H), 1,99 – 1,85 (м, 2H), 1,76 – 1,61 (м, 2H). |
| 878B           | M+H= 481,0    | (400 МГц, метанол-d <sub>4</sub> ) δ 8,41 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,67 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,65 (шир., 1H), 4,39 (шир., 1H), 3,08 (п, J = 8,7 Гц, 1H), 2,82 (с, 4H), 2,30 (с, 3H).                                    |





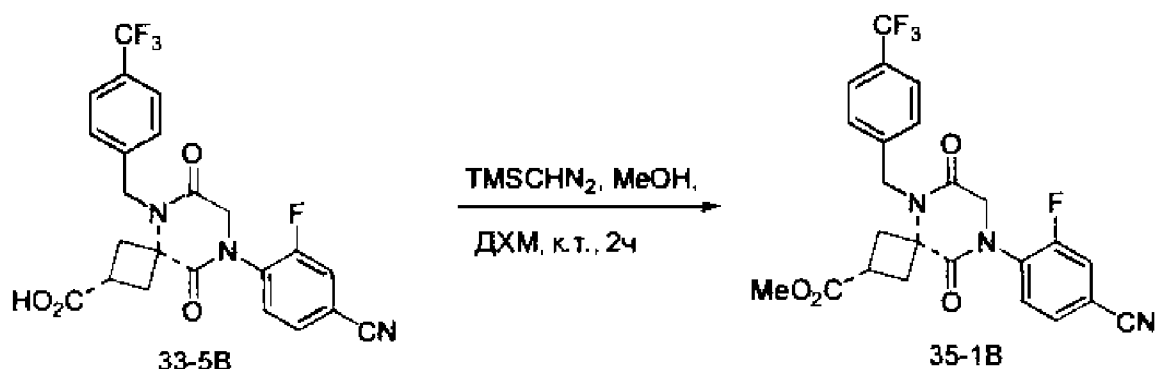
**[438]** К промежуточному соединению 34-1В (32 мг, 0,067, 1,0 экв.) в сухом дихлорметане (1 мл) прибавляли диизопропилэтиламин (0,035 мл, 0,20 ммоль, 3,0 экв.) с последующим прибавлением метиламина (2,0 М/ТГФ, 0,10 мл, 0,20 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 минут при комн. темп., выпаривали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, 10–80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 15 мг (45%) соединения 463В. НРМС (ЭС)  $m/z$  504,1 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,81 – 7,77 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,41 – 4,31 (м, 1H), 2,97 – 2,89 (м, 2H), 2,79 – 2,71 (м, 2H), 2,66 (с, 3H).

**[439]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 463В:

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 463B           | M+H=504,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,81 – 7,77 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,41 – 4,31 (м, 1H), 2,97 – 2,89 (м, 2H), 2,79 – 2,71 (м, 2H), 2,66 (с, 3H)                                                  |
| 465B           | M+H=530,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,82 – 7,77 (м, 1H), 7,75 – 7,66 (м, 4H), 7,53 – 7,47 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,44 – 4,34 (м, 1H), 3,02 – 2,92 (м, 2H), 2,78 – 2,70 (м, 2H), 2,45 – 2,38 (м, 1H), 0,70 – 0,64 (м, 2H), 0,46 – 0,40 (м, 2H) |
| 467B           | M+H=546,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,82 – 7,77 (м, 1H), 7,75 – 7,66 (м, 4H), 7,52 – 7,46 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,85 – 4,75 (м, 3H), 4,52 (с, 2H), 4,51 – 4,45 (м, 2H), 4,39 – 4,30 (м, 1H), 2,99 – 2,89 (м, 2H), 2,78 – 2,70 (м, 2H)                      |

## Пример 35. Синтез Соединения 454B

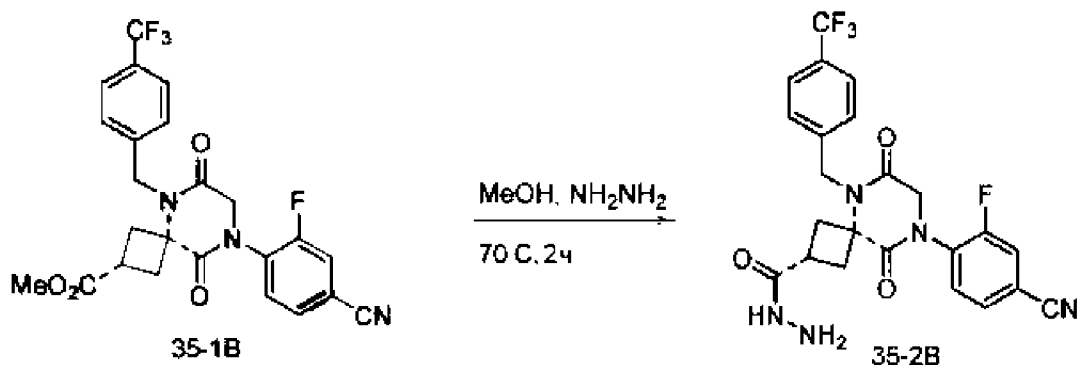
## 1. Синтез промежуточного соединения 35-1B



[440] К раствору промежуточного соединения 33-5B (0,25 г, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл) прибавляли TMSCHN<sub>2</sub> (2 М в гексанах, 0,79 мл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали с получением промежуточного соединения 35-1B. НРМС (ЭС) m/z 490,1 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что

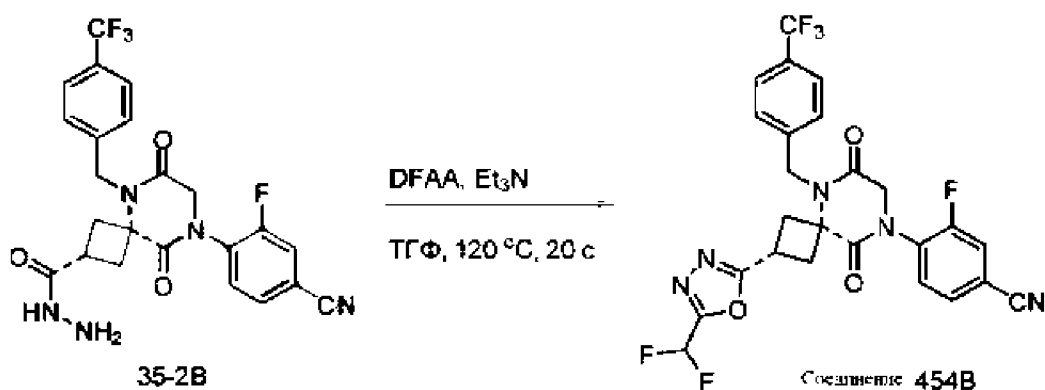
стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

## 2. Синтез промежуточного соединения 35-2В



**[441]** К раствору промежуточного соединения 35-1В (259 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) прибавляли  $\text{NH}_2\text{NH}_2$  (35% в воде, 1 мл). Смесь нагревали при 70 °С в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (1/4), с получением 75 мг (29% за 2 стадии) промежуточного соединения 35-2В. НРМС (ЭС)  $m/z$  490,2 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,76 – 7,71 (м, 1H), 7,67 – 7,61 (м, 4H), 7,44 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 5,09 (с, 2H), 4,46 (с, 2H), 3,17 – 3,02 (м, 3H), 2,78 – 2,62 (м, 2H), 1,87 (с, 2H).

## 3. Синтез Соединения 454В



**[442]** К раствору промежуточного соединения 35-2В (25 мг, 0,051 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) прибавляли TEA (0,2 мл) и дифторуксусный ангидрид (13 мг, 0,077 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь нагревали при 120 °С в микроволновом реакторе в течение 20 минут и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 10,2 мг (36%) соединения 454В. НРМС (ЭС)  $m/z$  550,1 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,80 –

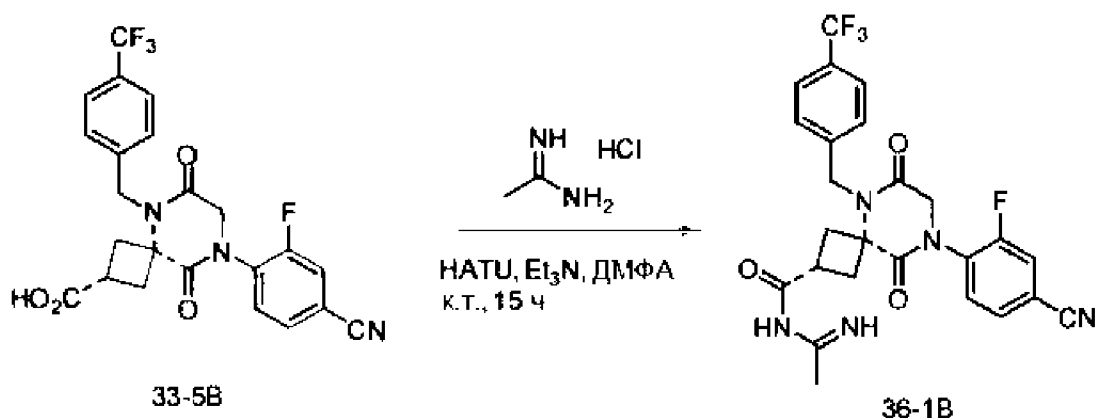
7,74 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,54 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,09 (т,  $J = 51,7$  Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,92 (дк,  $J = 10,8, 6,0, 5,4$  Гц, 1H), 3,39 – 3,28 (м, 2H), 3,16 (дд,  $J = 14,1, 10,5$  Гц, 2H).

**[443]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 454В:

| Диастереомер № | HPMC (ЭС) m/z | $^1\text{H}$ ЯМР                                                                                                                                                                                           |
|----------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 430В           | M+H=500,1     | (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,82 (с, 1H), 7,77 – 7,72 (м, 1H), 7,71 – 7,66 (м, 4H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,92 – 3,81 (м, 1H), 3,38 – 3,26 (м, 2H), 3,15 – 3,06 (м, 2H) |
| 440В           | M+H=514,2     | (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,55 – 7,51 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,86 – 3,75 (м, 1H), 3,31 – 3,25 (м, 2H), 3,13 – 3,04 (м, 2H), 2,48 (с, 3H) |

#### Пример 36. Синтез Соединения 432В

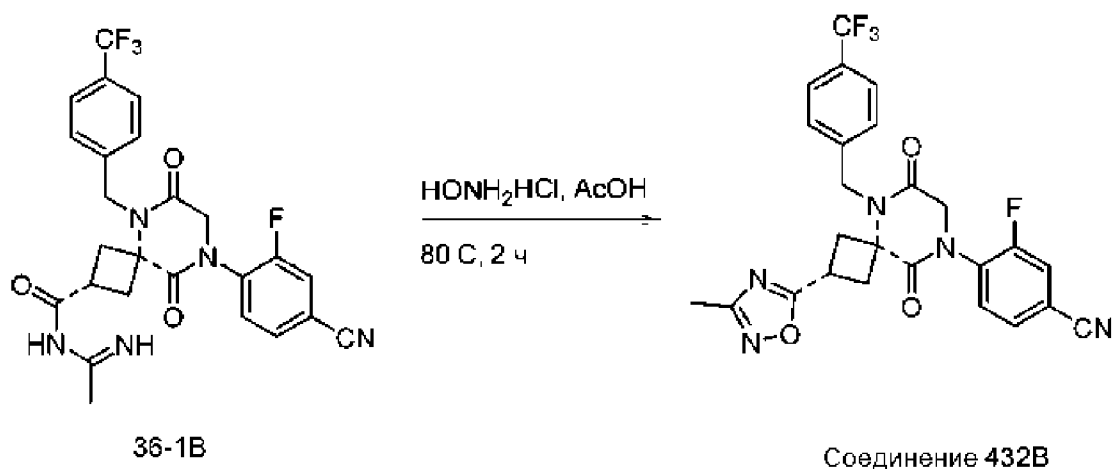
##### 1. Синтез промежуточного соединения 36-1В



**[444]** К раствору промежуточного соединения 33-5В (100 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) прибавляли HATU (88 мг, 0,23 ммоль, 1,1 экв.), ацетамидина гидрохлорид (30 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (106 мг, 1,1 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч с получением промежуточного соединения 36-1В, которое использовали непосредственно на следующей стадии. HPMC (ЭС) m/z 516,1 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.



## 2. Синтез Соединения 432В



**[445]** К раствору ДМФА, содержащему 36-1В, прибавляли гидроксилamina гидрохлорид (100 мг, 1,44 ммоль, 6,9 экв.) и AcOH (2 мл). Полученную смесь нагревали при 80 °С в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 20–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 15,3 мг (14% за 2 стадии) соединения 432В. НРМС (ЭС)  $m/z$  514,1 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,77 – 7,73 (м, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 4H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,87 – 3,77 (м, 1H), 3,34 – 3,24 (м, 2H), 3,14 – 3,05 (м, 2H), 2,30 (с, 3H).

**[446]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 432В:

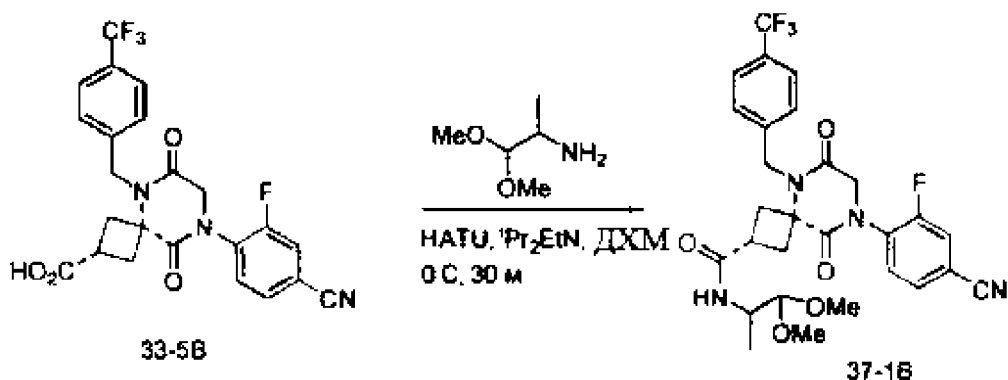
| Диастереомер № | НРМС (ЭС) $m/z$ | $^1\text{H}$ ЯМР                                                                                                                                                                                           |
|----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 432В           | M+H=514,1       | (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,77 – 7,73 (м, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 4H), 7,54 – 7,49 (м, 2H), 5,18 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,87 – 3,77 (м, 1H), 3,34 – 3,24 (м, 2H), 3,14 – 3,05 (м, 2H), 2,30 (с, 3H) |

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 434В           | M+H=544,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,74 – 7,66 (м, 4H), 7,56 – 7,51 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,94 – 4,83 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,91 – 3,81 (м, 1H), 3,40 – 3,29 (м, 2H), 3,17 – 3,09 (м, 2H), 1,49 (д, J = 6,7 Гц, 3H)                                                                                         |
| 438В           | M+H=540,10    | (400 МГц, ДМСО- d <sub>6</sub> ) δ 8,06 – 8,00 (м, 1H), 7,86 – 7,82 (м, 1H), 7,79 – 7,72 (м, 3H), 7,53 – 7,47 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,93 – 3,82 (м, 1H), 3,13 – 3,05 (м, 2H), 3,03 – 2,93 (м, 2H), 2,09 – 2,01 (м, 1H), 1,05 – 0,98 (м, 2H), 0,83 – 0,78 (м, 2H)                                                       |
| 456В           | M+H=550,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,78 – 7,74 (м, 1H), 7,73 – 7,65 (м, 4H), 7,57 – 7,51 (м, 2H), 6,95 (т, J = 52,3 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,99 – 3,89 (м, 1H), 3,39 – 3,30 (м, 2H), 3,23 – 3,14 (м, 2H)                                                                                                             |
| 880В           | M+H=482       | (300 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,53 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,06 – 7,90 (м, 2H), 7,32 (дд, J = 8,4, 5,6 Гц, 2H), 7,18 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,65 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 3,12 (дд, J = 13,4, 6,9 Гц, 2H), 2,92 (т, J = 11,7 Гц, 2H), 2,15 (тт, J = 8,5, 4,8 Гц, 1H), 1,12 – 1,01 (м, 2H), 0,97 – 0,88 (м, 2H) |

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 880A           | M+H=482       | (300 МГц, ДМСО-d6) δ 8,56 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,14 – 7,99 (м, 2H), 7,31 (дд, J = 8,5, 5,5 Гц, 2H), 7,16 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 4,84 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,45 (к, J = 9,2 Гц, 1H), 3,03 (т, J = 10,7 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 10,9 Гц, 2H), 2,15 (тт, J = 8,8, 4,9 Гц, 1H), 1,17 – 1,04 (м, 2H), 0,98 – 0,87 (м, 2H) |
| 881B           | M+H=442       | (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (с, 1H), 8,53 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,05 – 7,89 (м, 2H), 7,39 – 7,28 (м, 2H), 7,18 (т, J = 8,8 Гц, 2H), 4,98 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,76 (т, J = 9,4 Гц, 1H), 3,15 (дд, J = 13,5, 6,8 Гц, 2H), 3,05 – 2,91 (м, 2H).                                                                       |
| 881A           | M+H=442       | (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (с, 1H), 8,56 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 8,15 – 8,00 (м, 2H), 7,30 (дд, J = 8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,15 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 3,65 – 3,48 (м, 1H), 3,07 (т, J = 10,5 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 10,7 Гц, 2H).                                                                 |

### Пример 37. Синтез Соединения 442B

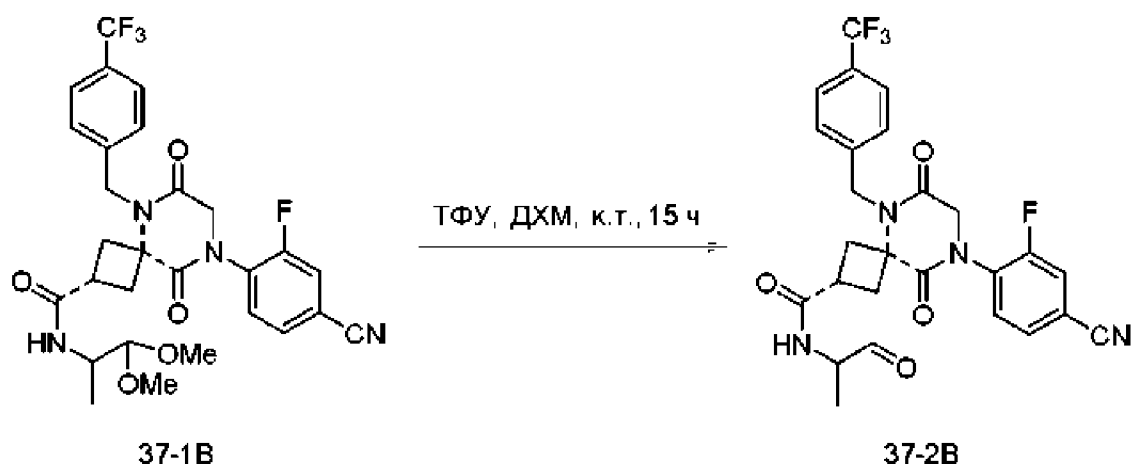
#### 1. Синтез промежуточного соединения 37-1B



[447] К раствору промежуточного соединения 33-5B (200 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 °С прибавляли HATU (192 мг, 0,51 ммоль, 1,2 экв.), 1,1-диметоксипропан-2-амин (55 мг, 0,46 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (106 мг, 1,1 ммоль, 5,0 экв.)

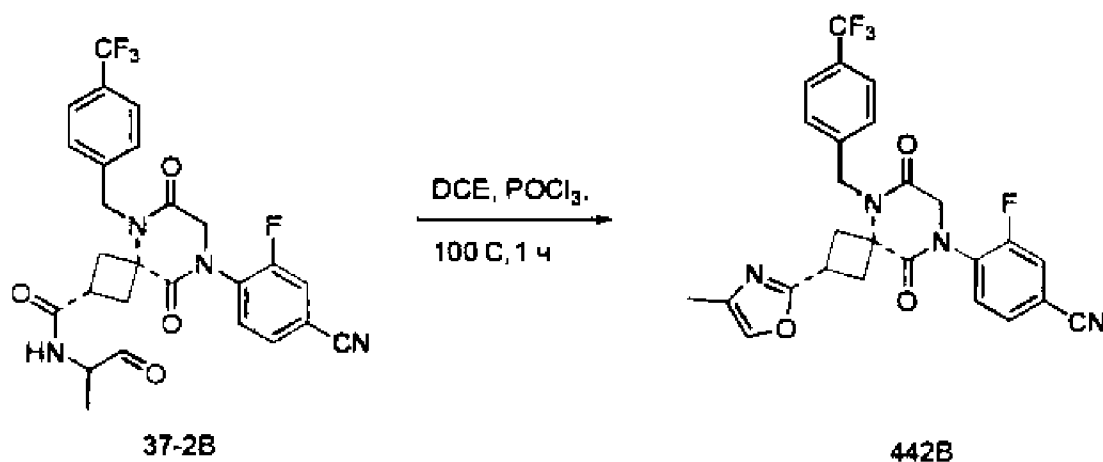
экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 60 мкм, градиент 0–10% MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения 37-1В. НРМС (ЭС)  $m/z$  577,2 (M+H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 37-2В



**[448]** К раствору промежуточного соединения 37-1В в ДХМ (3 мл) прибавляли ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (4 г, 60 мкм, градиент 0–10% MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения 37-2В. НРМС (ЭС)  $m/z$  531,2 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

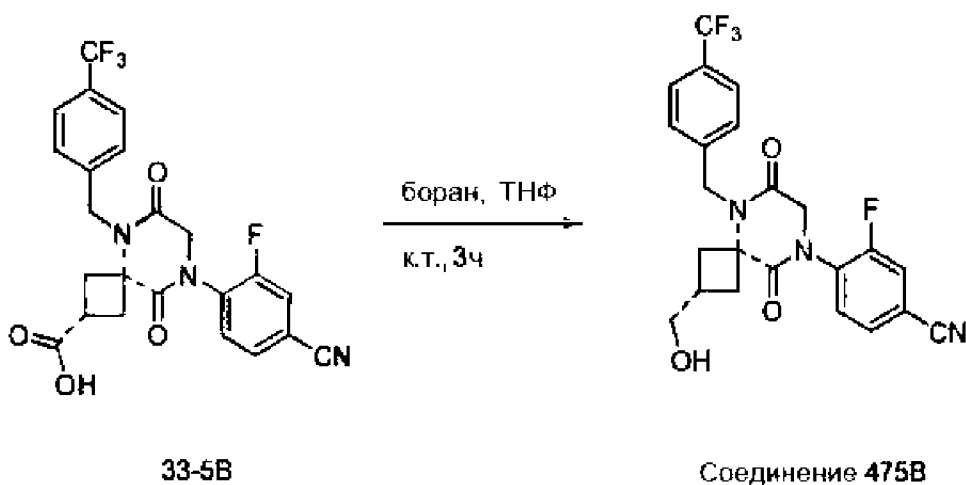
## 3. Синтез Соединения 442В



**[449]** К раствору промежуточного соединения 37-2В в DCE (2 мл) прибавляли POCl<sub>3</sub> (1 мл), и смесь перемешивали при 100 °С в течение 1 ч. Смесь

концентрировали, разбавляли ДХМ и выливали в раствор NaOH (1 N). Водный слой экстрагировали ДХМ (3X). Объединенные слои ДХМ промывали солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 33,9 мг (33% за 3 стадии) соединения 442В. НРМС (ЭС)  $m/z$  513,1 (M+H).  $^1H$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,56 – 7,51 (м, 2H), 7,49 (к,  $J = 1,3$  Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,75 – 3,65 (м, 1H), 3,35 – 3,25 (м, 2H), 3,03 – 2,95 (м, 2H), 2,10 (д,  $J = 1,3$  Гц, 3H).

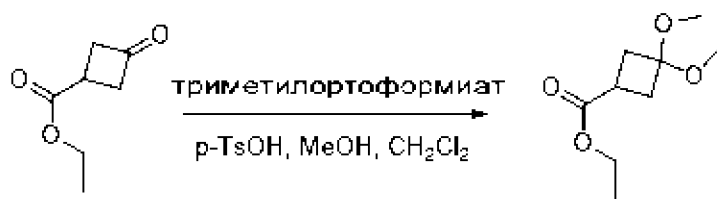
Пример 38. Синтез Соединения 475В



[450] К смеси промежуточного соединения 33-5В (50 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) прибавляли боран в ТГФ (1,0 М, 0,21 мл, 0,21 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, погасили MeOH, и концентрировали при пониженном давлении. Данный материал растворяли в 2 мл ДМФА и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением смеси, которую очищали еще раз в тех же условиях с получением 4,3 мг (9%) соединения 475В. НРМС (ЭС)  $m/z$  462,1 (M+H).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,72 – 7,65 (м, 4H), 7,52 – 7,47 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,57 – 3,54 (м, 2H), 2,72 – 2,63 (м, 2H), 2,63 – 2,44 (м, 3H).

Пример 39. Синтез Соединения 479В

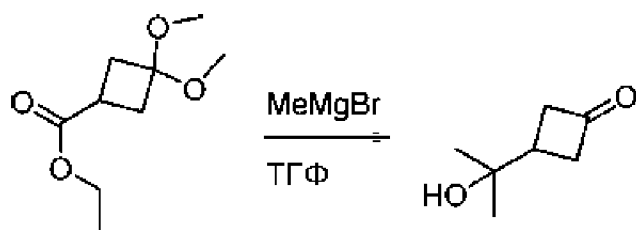
1. Синтез промежуточного соединения 39-1



39-1

**[451]** К раствору этил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (5,0 г, 35 ммоль, 1,0 экв.) в смеси сухого дихлорметана (50 мл) и сухого метанола (50 мл) последовательно прибавляли триметилортоформиат (38 мл, 350 ммоль, 10 экв.) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,67 г, 3,5 ммоль, 0,10 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали, разбавляли этилацетатом, дважды промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (80 г, градиент 0–20% этилацетата в гексанах в течение 25 минут) с получением 4,6 г (70%) этил-3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилата в виде бесцветного масла (Промежуточное соединение 39-1).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  4,26 – 4,11 (м, 2H), 3,17 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 2,91 – 2,81 (м, 1H), 2,49 – 2,30 (м, 4H), 1,33 – 1,25 (м, 3H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 39-2



39-1

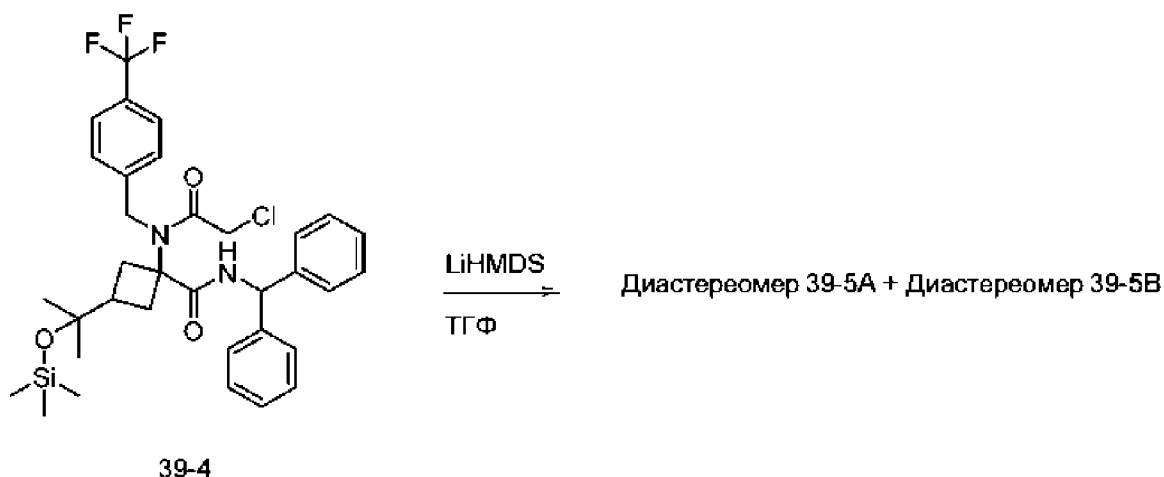
39-2

**[452]** К раствору этил-3,3-диметоксициклобутан-1-карбоксилата (1,0 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (100 мл) при 0 °С по каплям прибавляли метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (3,0 М, 18 мл, 53 ммоль, 10 экв.). Смесь нагревали при 85 °С в течение 2 ч, охлаждали до 0 °С, погасили HCl (4 М), перемешивали в течение 1 часа и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (12 г, градиент 0–100% этилацетата в гексанах в течение 11 минут) с получением 0,78 г (количественный) 3-



**[454]** К раствору 3-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)циклобутан-1-она (0,5 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в сухом метаноле (7,5 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензиламин (0,36 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин. К данной смеси прибавляли дифенилметилизоцианид (0,48 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (0,24 г, 2,5 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, градиент 0–20% этилацетата в гексанах в течение 14 минут) с получением 0,86 г (53%) *N*-бензгидрил-1-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамино)-3-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида (Промежуточное соединение 39-4, смесь стереоизомеров) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) 573 (M+H-TMS).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,68 – 7,23 (м, 14H), 6,14 – 6,06 (м, 1H), 4,67 – 4,52 (м, 2H), 3,94 – 3,80 (м, 2H), 2,69 – 2,59 (м, 2H), 2,26 – 2,16 (м, 2H), 1,94 – 1,82 (м, 1H), 1,10 – 1,02 (м, 6H), 0,44 – -0,00 (м, 9H).

#### 5. Синтез диастереомера 39-5B

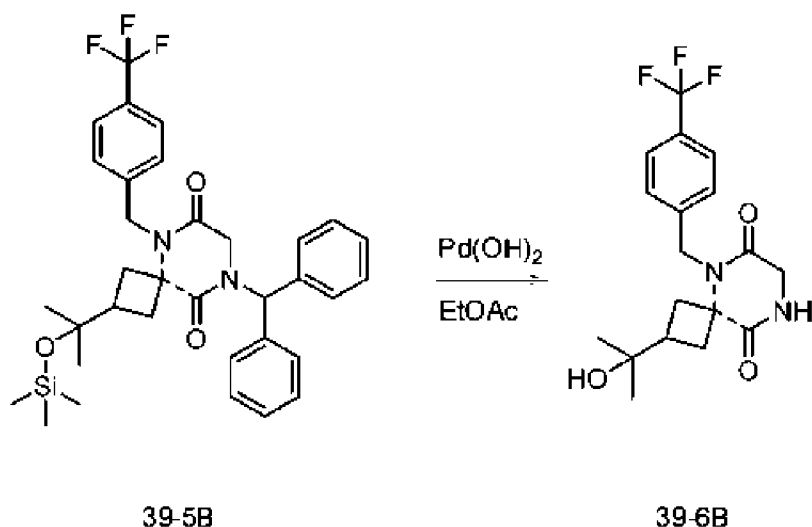


**[455]** К раствору *N*-бензгидрил-1-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамино)-3-(2-((триметилсилил)окси)пропан-2-ил)циклобутан-1-карбоксамида (0,86 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (9 мл) при 0 °С по каплям прибавляли LHMDS (1,0 М, 1,6 мл, 1,6 ммоль, 1,2 экв.) в сухом ТГФ (9 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, медленно погасили MeOH, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (40 г, градиент 0–20% этилацетата в гексанах в течение 28 минут) с получением диастереомера 39-5А, который отбрасывали, и 0,4 г (49%) диастереомера 39-5В в виде бесцветного масла. НРМС (ЭС) 537 (M+H-TMS).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,60 – 7,56 (м,



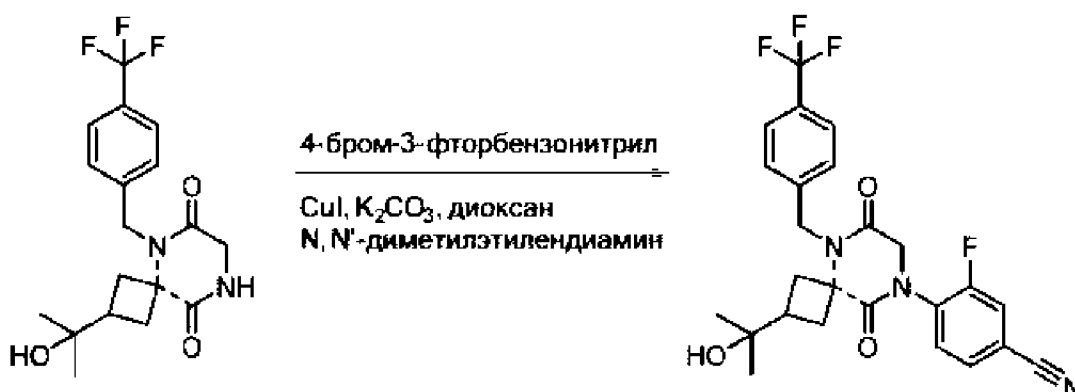
2H), 7,42 – 7,34 (m, 6H), 7,30 – 7,25 (m, 2H), 7,21 – 7,17 (m, 4H), 6,99 (c, 1H), 4,97 (c, 2H), 3,71 (c, 2H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 2,17 – 2,04 (m, 3H), 1,06 (c, 6H), 0,12 (c, 9H).

## 6. Синтез промежуточного соединения 39-6В



**[456]** К раствору диастереомера 39-5В (0,40 г, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (25 мл) прибавляли 20% гидроксид палладия на угле (1,5 г, 2,1 ммоль, 3,3 экв.), и полученную смесь продували водородом в течение 5 мин с последующим перемешиванием под давлением 500 фунтов на кв. дюйм в реакторе Парра при 50 °С в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали, фильтровали через слой целита, концентрировали и очищали хроматографией (12 г, 60 мкм, градиент 0–10% метанола в дихлорметане в течение 22 минут) с получением 0,13 г (57%) промежуточного соединения. 39-6В в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) 371 (М+Н). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-*d*<sub>2</sub>) δ 7,64 – 7,56 (м, 2Н), 7,38 – 7,30 (м, 2Н), 6,80 – 6,55 (м, 1Н), 5,01 – 4,93 (м, 2Н), 4,05 – 4,02 (м, 2Н), 2,98 – 2,85 (м, 2Н), 2,48 – 2,24 (м, 3Н), 1,06 – 1,02 (м, 6Н). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

## 7. Синтез Соединения 479В



Промежуточное соединение 39-6В

Соединение 479В

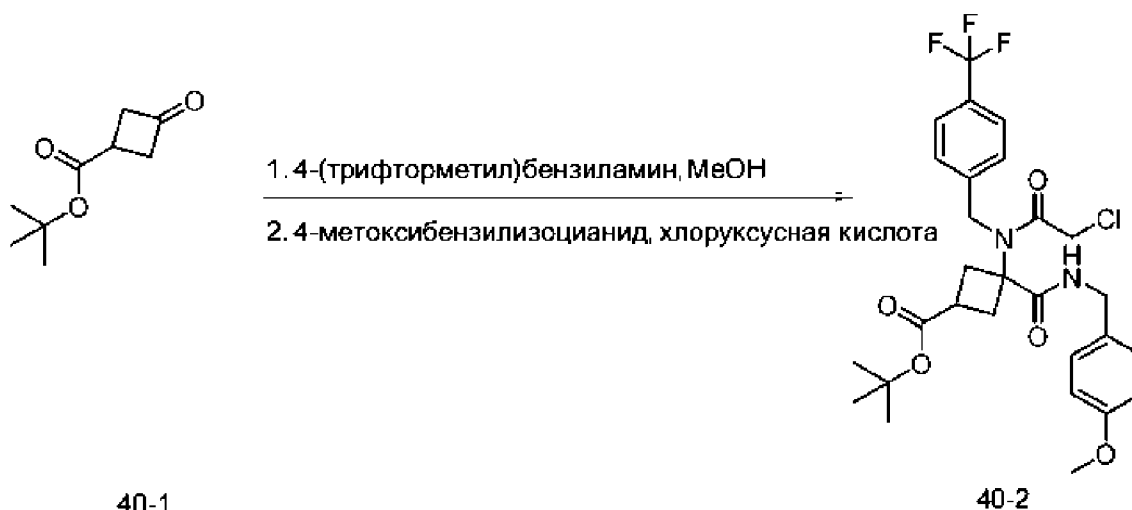
**[457]** 4-Бром-3-фторбензонитрил (65 мг, 0,33 ммоль, 1,8 экв.), иодид меди (I) (17 мг, 0,090 ммоль, 0,50 экв.) и карбонат калия (75 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.) объединяли в колбе, которую вакуумировали и заполняли азотом 3 раза. К данной смеси прибавляли *N,N'*-диметилэтилендиамин (0,010 мл, 0,090 ммоль, 0,50 экв.), промежуточное соединение 6-6В (67 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) и сухой диоксан (1 мл). Затем реакционный сосуд нагревали до 100 °С при перемешивании в течение ночи, охлаждали до комн. темп., фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, 10–90% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 минут. Объединенные фракции снова очищали хроматографией на силикагеле (4 г, 60 мкм, градиент 0–100% этилацетата в гексанах в течение 11 мин) с получением 34 мг (38%) соединения 479В. НРМС (ЭС) 490 (М+Н). <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,78 – 7,73 (м, 1Н), 7,70 – 7,63 (м, 4Н), 7,49 – 7,44 (м, 2Н), 5,14 (с, 2Н), 4,48 (с, 2Н), 3,00 – 2,87 (м, 2Н), 2,47 – 2,32 (м, 3Н), 1,05 (с, 6Н).

**[458]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 479В:

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> Н ЯМР                                                                                                                                                                                                  |
|----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 479В           | M+H=490,2     | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,70 – 7,63 (м, 4H), 7,49 – 7,44 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 3,00 – 2,87 (м, 2H), 2,47 – 2,32 (м, 3H), 1,05 (с, 6H)                      |
| 481В           | M+H=499,1     | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,70 – 7,66 (м, 2H), 7,51 – 7,44 (м, 3H), 7,43 – 7,40 (м, 1H), 7,35 – 7,32 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,02 – 2,91 (м, 2H), 2,49 – 2,33 (м, 3H), 1,07 (с, 6H) |

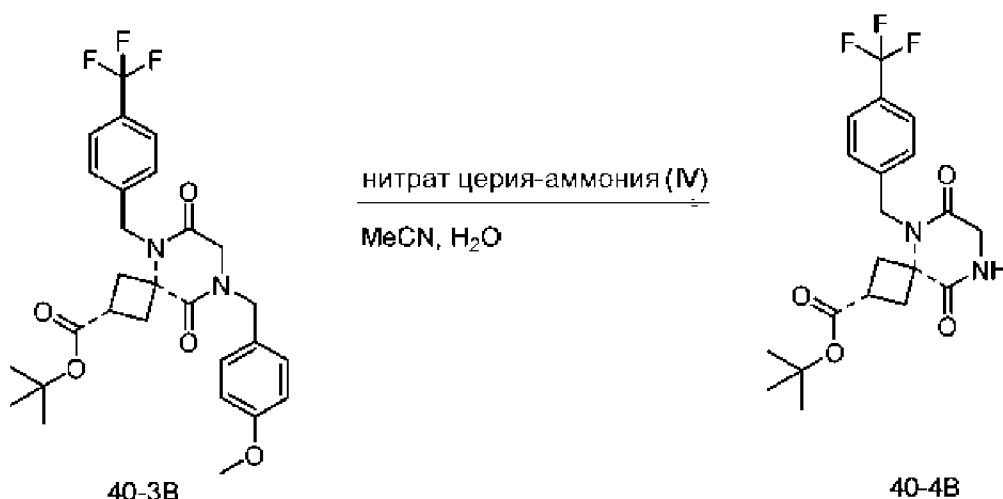
Пример 40. Синтез Соединения 436В

1. Синтез промежуточного соединения 40-2



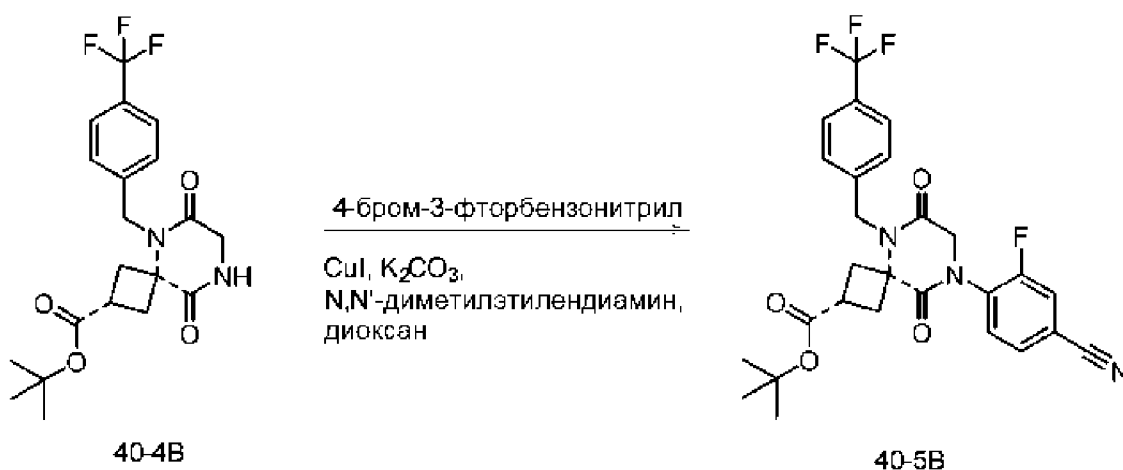
**[459]** К раствору *трет*-бутил-3-оксциклобутанкарбоксилата (5,8 г, 34 ммоль, 1,0 экв.) в сухом метаноле (75 мл) при 0 °С прибавляли 4-(трифторметил)бензиламин (4,8 мл, 34 ммоль, 1,0 экв.). Смесь немедленно нагревали до комн. темп., перемешивали в течение 5 мин при комн. темп. и обратно охлаждали до 0 °С с последующим последовательным прибавлением 4-метоксибензилизоцианида (5,0 г, 34 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусной кислоты (3,2 г, 34 ммоль, 1,0 экв.), нагревали до комн. темп., перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100% и 100%), а затем MeOH/ДХМ (1/9) в качестве элюентов с получением 11,4 г (79%) 3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)циклобутан-1-карбоксилата в виде смеси изомеров.

### 3. Синтез промежуточного соединения 40-4В



[461] К раствору 40-3B (2,1 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (32 мл), охлажденному при 0 °С, по каплям прибавляли нитрат церия-аммония (IV) (6,4 г, 11,7 ммоль, 3,0 экв.) в воде (16 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., концентрировали и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические промывки сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0-10%) в качестве элюентов. Фракции собирали и снова очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%) в качестве элюента, с получением 0,44 г (28%) 40-4B. НРМС (ЭС)  $m/z$  357 (M+H-третбутил).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,68 – 7,60 (м, 2H), 7,42 – 7,34 (м, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,07 – 4,04 (м, 2H), 3,09 – 2,92 (м, 3H), 2,62 – 2,54 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

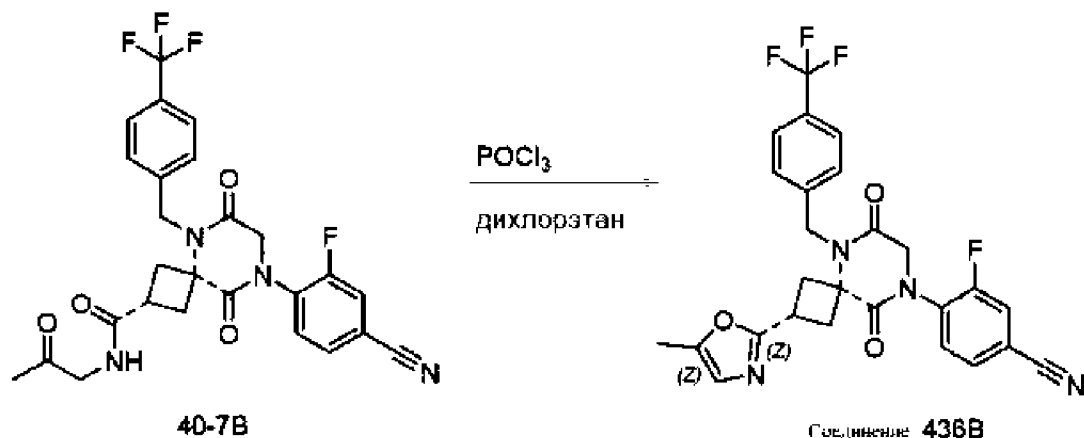
#### 4. Синтез промежуточного соединения 40-5B



## 6. Синтез промежуточного соединения 40-7В

**[464]** К смеси 1-аминопропан-2-она HCl (10 мг, 0,092 ммоль, 0,92 экв.), PyBop (52 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) и 40-6В (49 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (1 мл) прибавляли DIEA (0,073 мл, 0,42 ммоль, 4,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0-10%) с получением 45 мг (92%) 40-7В. НРМС (ЭС)  $m/z$  531 (M+H).

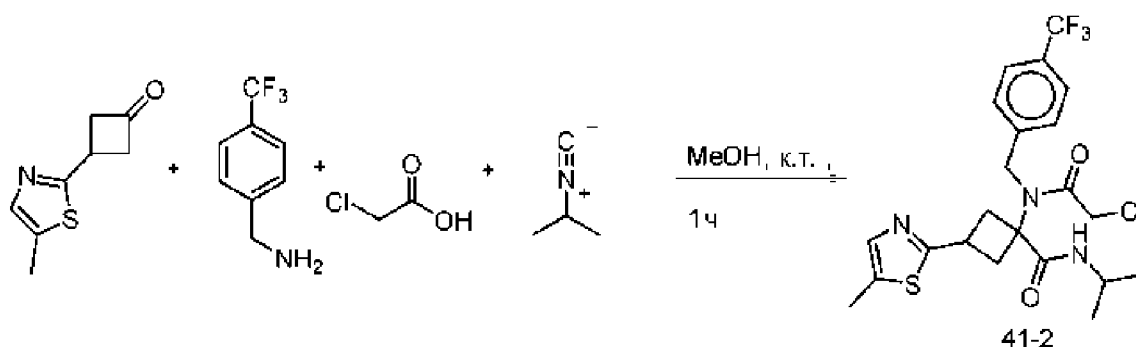
#### 7. Синтез Соединения 436В



**[465]** К раствору 40-7В (45 мг, 0,085 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (1 мл) по каплям прибавляли оксихлорид фосфора (V) (0,39 мл, 4,2 ммоль, 50 экв.). Смесь нагревали при 100 °С в течение 1 ч, охлаждали до 0 °С, подщелачивали до pH более чем 14 с помощью добавления по каплям NaOH (1 N), нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали ОФ-ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 14,9 мг (35%) соединения 436В. НРМС (ЭС)  $m/z$  513 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,66 (м, 4H), 7,56 – 7,51 (м, 2H), 6,66 (к,  $J$  = 1,2 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,74 – 3,63 (м, 1H), 3,31 – 3,24 (м, 2H), 3,02 – 2,94 (м, 2H), 2,27 (д,  $J$  = 1,2 Гц, 3H).

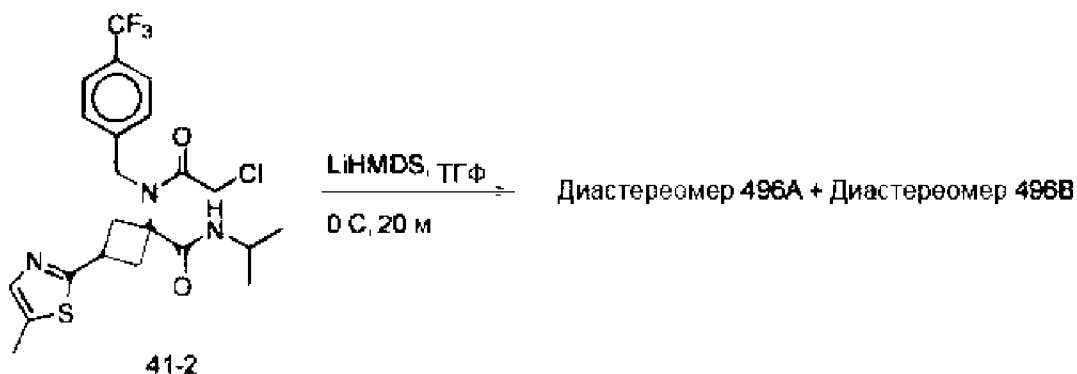
#### Пример 41. Синтез соединения 496

##### 1. Синтез промежуточного соединения 41-2



**[466]** К смеси (4-(трифторметил)фенил)метанамина (143 мг, 0,82 ммоль, 1,05 экв.) и 3-(5-метилтиазол-2-ил)циклобутан-1-она (130 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) прибавляли 2-изоцианопропан (56 мг, 0,82 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (77 мг, 0,82 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны (7/3) в качестве элюентов, с получением 380 мг промежуточного соединения 41-2 в виде смеси изомеров, которые использовали на последующей стадии без дополнительной очистки НРМС (ЭС)  $m/z$  488,1 (M+H).

## 2. Синтез Соединения 496В



**[467]** К смеси промежуточного соединения 41-2 (380 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл), охлажденной до 0 °С на ледяной баней, по каплям прибавляли LiHMDS (1 М в ТГФ, 0,78 мл, 0,78 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, добавляли MeOH, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 3,6 мг (2% за 2 стадии) первого элюируемого пика элюента в виде диастереомера 496В и 8,1 мг (5% за 2 стадии) второго элюируемого пика в виде диастереомера 496А.

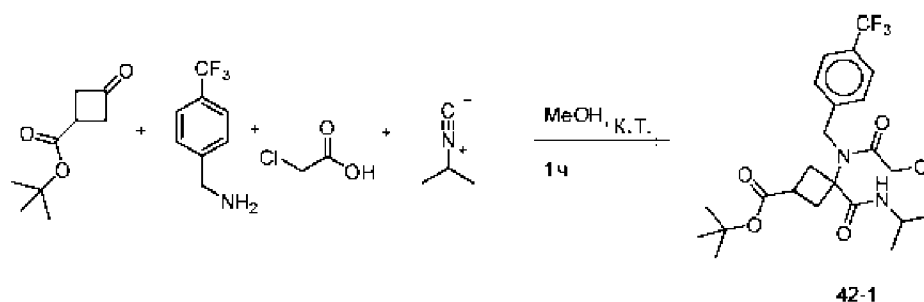


**[468]** Характеристика диастереомера 496В: НРМС (ЭС)  $m/z$  452,1 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,68 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,31 (к,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,70 (п,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 4,06 (с, 2H), 3,93 – 3,77 (м, 1H), 3,20 – 3,08 (м, 2H), 2,98 – 2,86 (м, 2H), 2,45 (д,  $J = 1,2$  Гц, 3H), 1,22 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

**[469]** Характеристика диастереомера 496А: НРМС (ЭС)  $m/z$  452,1 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,65 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,44 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,36 (к,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,86 – 4,74 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 3,69 (п,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 2,99 (ддд,  $J = 10,0, 8,4, 2,7$  Гц, 2H), 2,76 (тд,  $J = 9,5, 2,8$  Гц, 2H), 2,43 (д,  $J = 1,2$  Гц, 3H), 1,26 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

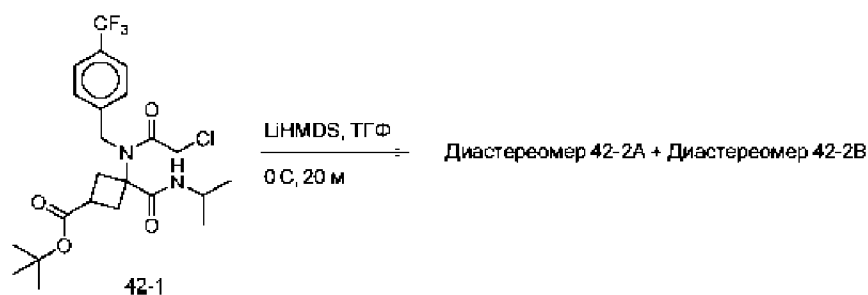
Пример 42. Синтез Соединения 498В

1. Синтез промежуточного соединения 42-1



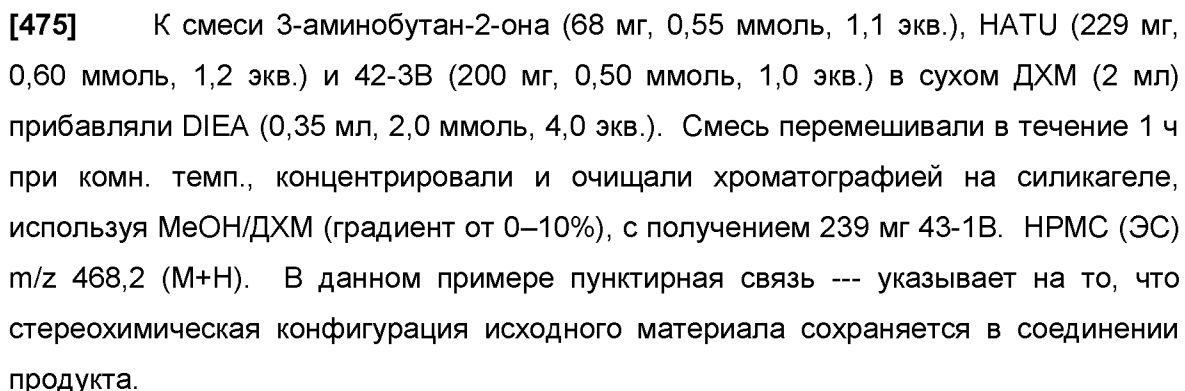
**[470]** К смеси (4-(трифторметил)фенил)метанамина (6,7 г, 38,0 ммоль, 1,05 экв.) и *трет*-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата (6,2 г, 36,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) прибавляли 2-изоцианопропан (3,0 г, 43,4 ммоль, 1,2 экв.) и хлоруксусную кислоту (3,6 мг, 38,0 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc/гексаны (7/3) в качестве элюентов, с получением промежуточного соединения 42-1 в виде смеси диастереомеров, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ЭС)  $m/z$  491,2 (M+H)

2. Синтез диастереомера 42-2В



**[474]** К раствору 42-3В (0,20 г, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли тионилхлорид (0,2 мл, 2,7 ммоль, 5,5 экв.) и каплю ДМФА (~50 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 мин с последующим прибавлением

### 1. Синтез промежуточного соединения 43-1В



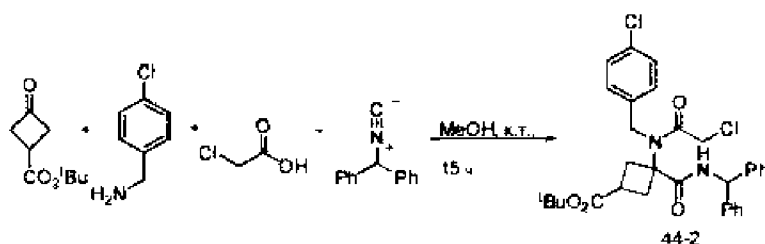
**[476]** К раствору 43-1В (239 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (3 мл) по каплям прибавляли оксихлорид фосфора (V) (2,4 мл, 25,5 ммоль, 50 экв.). Смесь нагревали при 100 °С в течение 1 ч, охлаждали до 0 °С, подщелачивали до pH более чем 14 с помощью добавления по каплям NaOH (1 N), нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Смесь трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 103 мг (45%) соединения 500В. НРМС (ЭС)  $m/z$  450,2 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол-  $d_4$ )  $\delta$  7,70 – 7,65 (м, 2H), 7,47 – 7,42 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,68 (гепт,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,63 – 3,51 (м, 1H), 3,21 – 3,13 (м, 2H), 2,87 – 2,77 (м, 2H), 2,23 – 2,21 (м, 3H), 2,04 – 2,02 (м, 3H), 1,22 (д,  $J = 6,8$  Гц, 6H).

**[0477]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 500В:

| Диастереомер № | НРМС (ЭС) $m/z$ | $^1\text{H}$ ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 500В           | M+H=450,2       | (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,70 – 7,65 (м, 2H), 7,47 – 7,42 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 4,68 (гепт, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,63 – 3,51 (м, 1H), 3,21 – 3,13 (м, 2H), 2,87 – 2,77 (м, 2H), 2,23 – 2,21 (м, 3H), 2,04 – 2,02 (м, 3H), 1,22 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H)               |
| 502В           | M+H=436,2       | (400 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 7,70 – 7,65 (м, 2H), 7,51 (к, $J = 1,3$ Гц, 1H), 7,47 – 7,42 (м, 2H), 5,12 (с, 2H), 4,67 (гепт, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,05 (с, 2H), 3,68 – 3,58 (м, 1H), 3,23 – 3,16 (м, 2H), 2,90 – 2,81 (м, 2H), 2,12 (д, $J = 1,3$ Гц, 3H), 1,22 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H) |

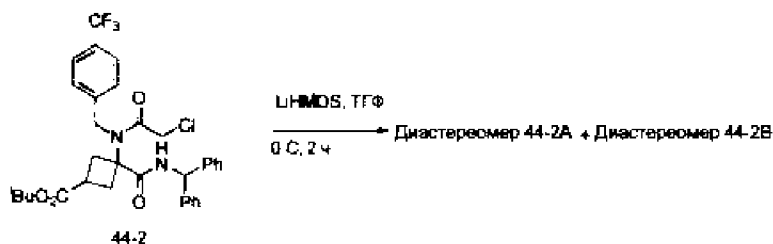
Пример 44. Синтез соединений 488В и 490В

1. Синтез промежуточного соединения 44-2



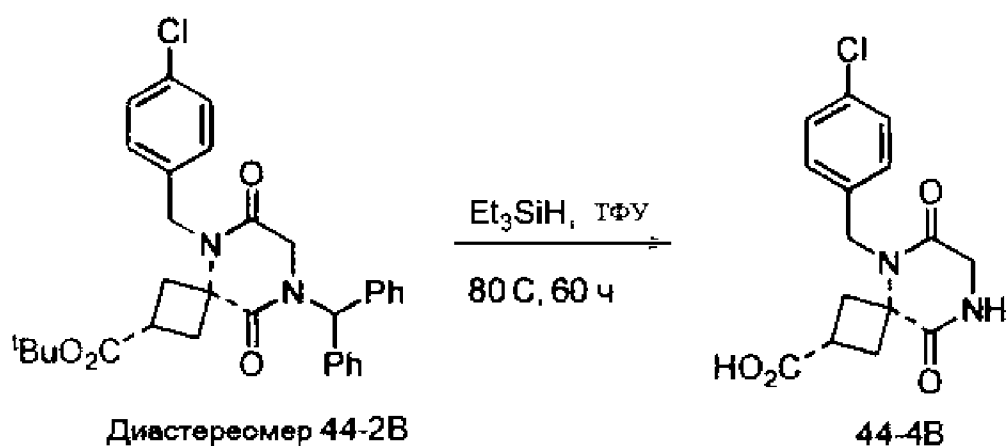
[477] К смеси 4-хлорбензиламина (2,9 г, 20,2 ммоль, 1,0 экв.) и *трет*-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилата (3,4 г, 20,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли (изоцианометилен)дибензол (4,1 г, 21,2 ммоль, 1,05 экв.) и хлоруксусную кислоту (2,0 г, 21,2 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%), с получением 9,0 г (77%) *трет*-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата в виде смеси диастереомеров. НРМС (ЭС)  $m/z$  581,2 ( $M+H$ ).

## 2. Синтез диастереомера 44-2В



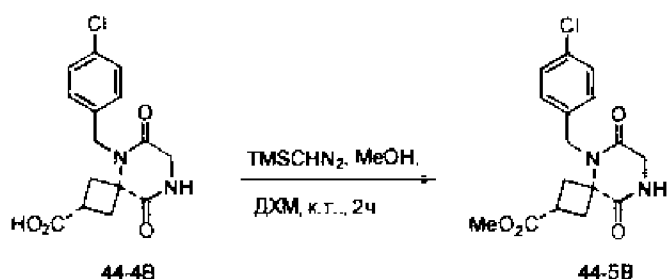
[478] К раствору *трет*-бутил-3-(бензгидрилкарбамоил)-3-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (9,0 г, 15,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл), охлажденному до 0 °С на ледяной бане, по каплям прибавляли LHMDS (1 М в ТГФ, 18,6 ммоль, 1,2 экв.) в течение 10 минут. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, погасили MeOH (5 мл), концентрировали на SiO<sub>2</sub> (20 г) и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%), с получением двух отдельных диастереомеров. Первый элюируемый пик (Диастереомер 44-2А) отбрасывали, а второй элюируемый пик (Диастереомер 44-2В) собирали (3,0 г, 36%). Характеристика диастереомера 44-2В: НРМС (ЭС)  $m/z$  545,3 ( $M+H$ ). <sup>1</sup>Н-ЯМР (метанол-*d*<sub>4</sub>, 400 МГц, ч./млн.) δ 7,45 – 7,30 (м, 8Н), 7,24 – 7,12 (м, 6Н), 6,99 (с, 1Н), 4,88 (с, 2Н), 3,77 (с, 2Н), 3,08 – 2,86 (м, 3Н), 2,69 – 2,51 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н).

## 3. Синтез промежуточного соединения 44-4В



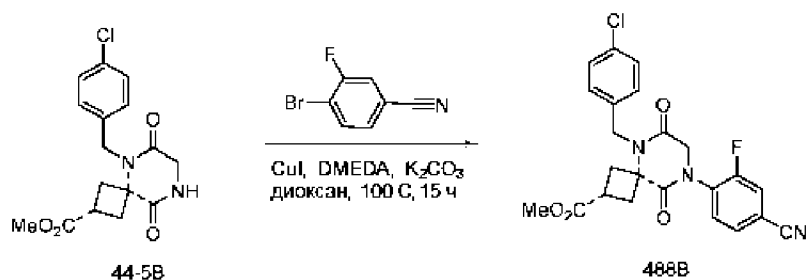
[479] К раствору диастереомера 44-2В (0,6 г, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТФУ (20 мл) прибавляли  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (20 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 60 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя  $\text{MeOH/ДХМ}$  (0 - 30%) с получением 0,3 г (84%) промежуточного соединения 44-4В. НРМС (ЭС)  $m/z$  323,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

#### 4. Синтез промежуточного соединения 44-5В



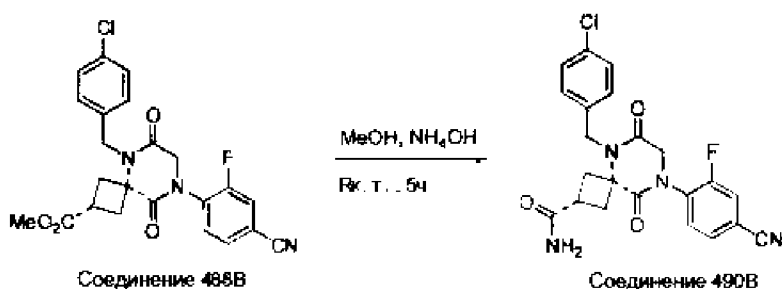
[480] К раствору промежуточного соединения 44-4В (354 мг, 1,1 ммоль) в смеси ДХМ (5 мл) и  $\text{MeOH}$  (5 мл) прибавляли  $\text{TMSCHN}_2$  (2 М в гексанах, 2,8 мл, 5,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 44-5В. НРМС (ЭС)  $m/z$  337,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

#### 5. Синтез Соединения 488В



**[481]** К смеси иодида меди (113 мг, 0,59 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (492 мг, 3,6 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (428 мг, 2,1 ммоль, 1,8 экв.) и промежуточного соединения 44-5B (370 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в сосуд прибавляли 1,4-диоксан (16 мл) и *N,N'*-диметилэтилендиамин (64 мкл, 0,59 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали при 100 °С в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%) с получением 100 мг (19% за 3 стадии) соединения 488В. НРМС (ЭС)  $m/z$  456,1 ( $M+H$ ).  $^1H$ -ЯМР: (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 2H), 7,40 – 7,35 (м, 2H), 7,31 – 7,26 (м, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,47 (с, 2H), 3,64 (с, 3H), 3,18 – 3,02 (м, 3H), 2,87 – 2,78 (м, 2H).

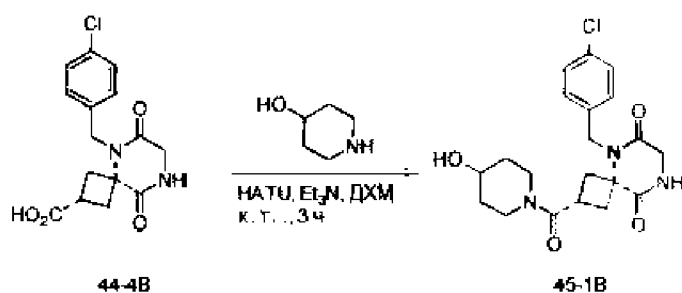
#### 6. Синтез Соединения 490В



**[482]** К раствору соединения 488В (70 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) прибавляли  $NH_4OH$  (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч, концентрировали в вакууме и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрил в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 2,4 мг (4%) изомера В соединения 490 (490В). НРМС (ЭС)  $m/z$  441,1 ( $M+H$ ).  $^1H$ -ЯМР: (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,80 – 7,75 (м, 1H), 7,73 – 7,65 (м, 2H), 7,43 – 7,36 (м, 2H), 7,34 – 7,28 (м, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,21 – 3,06 (м, 3H), 2,84 – 2,68 (м, 2H).

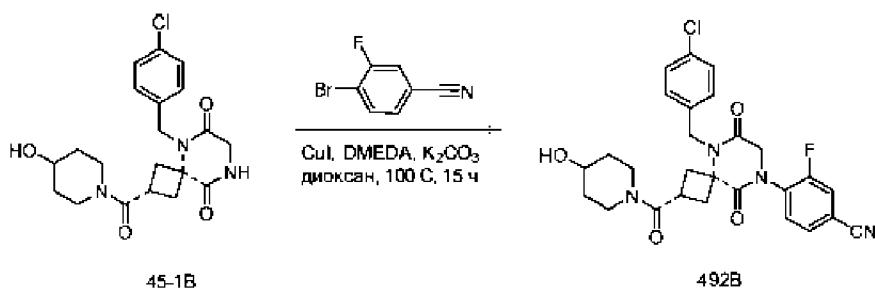
#### Пример 45. Синтез соединения 492В

##### 1. Синтез промежуточного соединения 45-1В



**[483]** К смеси пиперидин-4-ола (269 мг, 2,7 ммоль, 1,1 экв.), HATU (1,1 г, 2,9 ммоль, 1,2 экв.) и 44-4B (0,78 г, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (10 мл) прибавляли TEA (1,0 мл, 7,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп., концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0-30%), с получением 150 мг (15%) 45-1B. НРМС (ЭС)  $m/z$  406,2 (M+H).

## 2. Синтез Соединения 492B



**[484]** К смеси иодида меди (12 мг, 0,062 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (51 мг, 0,37 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (44 мг, 0,22 ммоль, 1,8 экв.) и промежуточного соединения 45-1B (50 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в сосуде прибавляли 1,4-диоксан (3 мл) и *N,N'*-диметилэтилендиамин (7 мкл, 0,062 ммоль, 0,5 экв.). Смесь герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–80% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 13,1 мг (20%) соединения 492B. НРМС (ЭС)  $m/z$  525,2 (M+H).  $^1\text{H}$ -ЯМР: (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,79 – 7,75 (м, 1H), 7,72 – 7,66 (м, 2H), 7,43 – 7,39 (м, 2H), 7,37 – 7,32 (м, 2H), 5,10 – 5,00 (м, 2H), 4,55 – 4,45 (м, 2H), 4,04 – 3,95 (м, 1H), 3,86 – 3,78 (м, 1H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 3,22 – 3,01 (м, 5H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 1,87 – 1,77 (м, 2H), 1,45 – 1,34 (м, 2H).

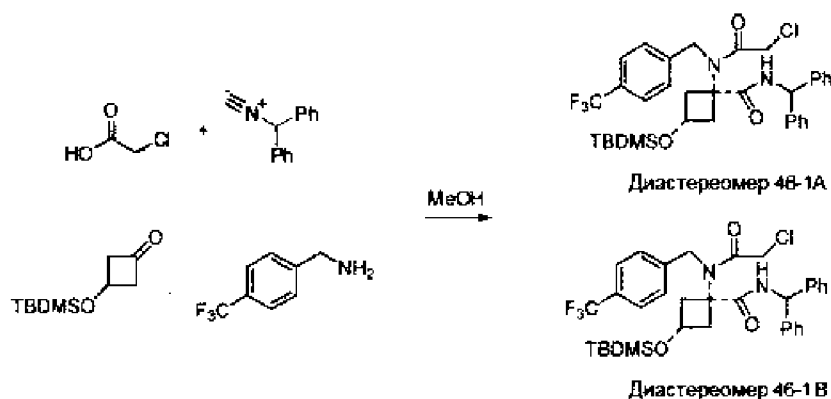
**[485]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 492B:



| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 492B         | M+H=525,2     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,79 – 7,75 (м, 1H), 7,72 – 7,66 (м, 2H), 7,43 – 7,39 (м, 2H), 7,37 – 7,32 (м, 2H), 5,10 – 5,00 (м, 2H), 4,55 – 4,45 (м, 2H), 4,04 – 3,95 (м, 1H), 3,86 – 3,78 (м, 1H), 3,51 – 3,42 (м, 1H), 3,22 – 3,01 (м, 5H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 1,87 – 1,77 (м, 2H), 1,45 – 1,34 (м, 2H) |
| 494B         | M+H=534,1     | (400 МГц, метанол- d <sub>4</sub> ) δ 7,48 – 7,43 (м, 1H), 7,42 – 7,36 (м, 3H), 7,35 – 7,29 (м, 3H), 5,09 – 4,98 (м, 2H), 4,47 – 4,37 (м, 2H), 4,02 – 3,93 (м, 1H), 3,84 – 3,76 (м, 1H), 3,49 – 3,40 (м, 1H), 3,20 – 2,99 (м, 5H), 2,78 – 2,68 (м, 2H), 1,85 – 1,75 (м, 2H), 1,43 – 1,32 (м, 2H)                      |

#### Пример 46. Синтез Соединения 483B

##### 1. Синтез диастереомеров 46-1A и 46-1B



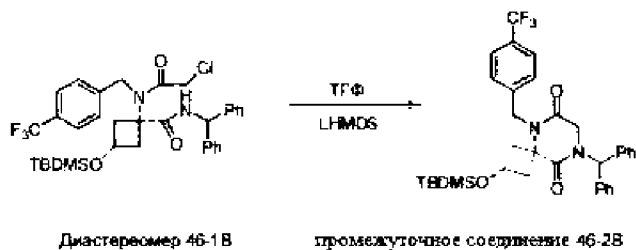
**[486]** К смеси 3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутан-1-она (1,0 г, 5,0 ммоль) и (4-(трифторметил)фенил)метанамина (874 мг, 5,0 ммоль) в круглодонной колбе прибавляли MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин. К данной смеси последовательно прибавляли (изоцианометил)дипбензол (965 мг, 5,0 ммоль) и 2-хлоруксусную кислоту (472 мг, 5,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч, разбавляли EtOAc (150 мл), промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (50

мл) и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя 20% ЕА/Нex с получением 1,2 г (1,8 ммоль, выход 36%) первого элюируемого диастереомера 46-1А и 698 мг (1,08 ммоль, выход 21%) второго элюируемого диастереомера 46-1В.

**[487]** Характеристика диастереомера 46-1А: НРМС (ХИАД)  $m/z$  645,3 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,57 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,41 – 7,10 (м, 10H), 6,13 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 4,18 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 3,07 (ddd,  $J = 9,8, 6,8, 3,0$  Гц, 2H), 2,26 (т,  $J = 9,9$  Гц, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

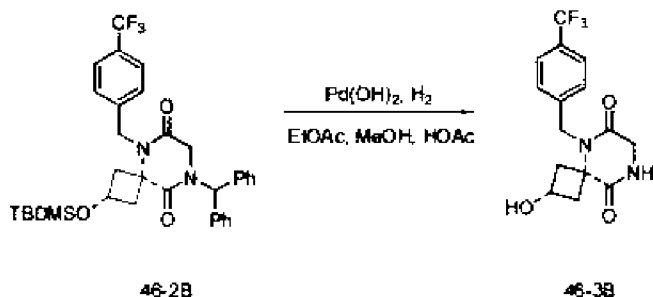
**[488]** Характеристика диастереомера 46-1В: НРМС (ХИАД)  $m/z$  645,3 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,66 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,51 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,37 – 7,25 (м, 10H), 6,18 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,28 – 4,22 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 2,85 – 2,74 (м, 2H), 2,66 – 2,53 (м, 2H), 0,74 (с, 9H), -0,12 (с, 6H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 46-2В



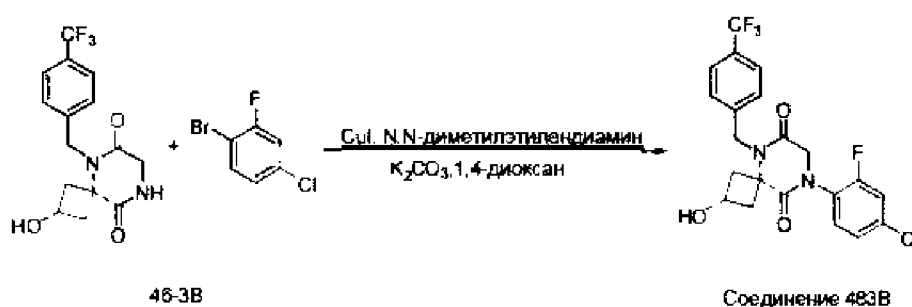
**[489]** К раствору диастереомера 46-1В (698 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденному до 0 °С на ледяной бане, прибавляли LHMDS (1,3 мл, 1,3 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, погасили насыщенным водным  $NH_4Cl$  (30 мл) и разбавляли EtOAc (75 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя 10% EtOAc/Нex, в качестве элюенте с получением 600 мг (92%) промежуточного соединения 46-2В. НРМС (ХИАД)  $m/z$  609,3 ( $M+H$ ).

## 3. Синтез промежуточного соединения 46-3В



**[490]** К раствору промежуточного соединения 46-2В (600 мг, 0,99 ммоль) в смеси MeOH (25 мл), EtOAc (25 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) прибавляли Pd(OH)<sub>2</sub>. Смесь продували водородом 5 мин, перемешивали под давлением водорода 400 фунтов на кв. дюйм в течение 20 ч, фильтровали через целит, концентрировали в вакууме и растворяли в EtOAc (75 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя 50% EtOAc/Hex и 5% MeOH/ДХМ, в качестве элюента с получением 256 мг (79%) промежуточного соединения 46-3В. НРМС (ХИАД) m/z 329,1 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,35 (п, J = 7,2 Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,79 (д, J = 7,2 Гц, 4H).

#### 4. Синтез соединения 483В



**[491]** К смеси промежуточного соединения 46-3В (100 мг, 0,31 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (126 мг, 0,91 ммоль, 3,0 экв.), CuI (29 мг, 0,15 ммоль, 0,5 экв.) и 1-бром-4-хлор-2-фторбензола (57  $\mu$ л, 0,46 ммоль, 1,5 экв.) прибавляли безводный 1,4-диоксан (3 мл) и N,N-диметилэтилендиамин (16  $\mu$ л, 0,15 ммоль, 0,5 экв.). Полученную суспензию нагревали в герметично закрытом сосуде в атмосфере азота при 115 °С в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит, промывали дополнительной порцией 1,4-диоксана (20 мл), выпаривали в вакууме и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя 10–100% ACN / воды (оба с 0,1% муравьиной кислотой; колонка Phenomenex Gemini 5 микрон C18) и хроматографию на силикагеле, используя 75% EA / Hex в качестве элюента, с получением 19 мг (14%) соединения 483В. НРМС (ХИАД) m/z 457,1 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,69 – 7,64 (м, 2H), 7,49 – 7,39 (м, 4H), 7,35 – 7,31 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,33 – 4,24 (м, 1H), 2,86 – 2,76 (м, 4H).

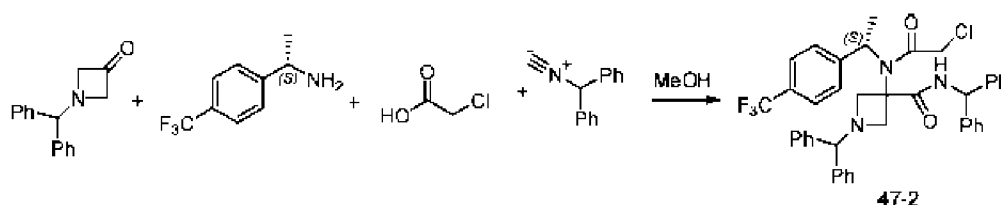
**[492]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 483В:

**[493]** Конечные соединения, полученные из диастереомера 46-1А, выделяли с использованием диастереомера 46-1А в качестве исходного материала в аналогичной последовательности.

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> Н ЯМР                                                                                                                                                                                    |
|--------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 483В         | M+H=457,1     | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,69 – 7,64 (м, 2H), 7,49 – 7,39 (м, 4H), 7,35 – 7,31 (м, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,33 – 4,24 (м, 1H), 2,86 – 2,76 (м, 4H)                      |
| 484В         | M+H=448,1     | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,71 – 7,64 (м, 4H), 7,49 – 7,43 (м, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,33 – 4,23 (м, 1H), 2,88 – 2,76 (м, 4H)                      |
| 483А         | M+H=457,1     | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,70 – 7,62 (м, 2H), 7,51 – 7,37 (м, 4H), 7,36 – 7,29 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,21 – 4,11 (м, 1H), 3,00 – 2,89 (м, 2H), 2,47 – 2,36 (м, 2H) |
| 484А         | M+H=448,1     | (400 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7,78 – 7,73 (м, 1H), 7,72 – 7,64 (м, 4H), 7,49 – 7,43 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,20 – 4,12 (м, 1H), 3,00 – 2,91 (м, 2H), 2,47 – 2,37 (м, 2H) |

Пример 47. Синтез соединения 339

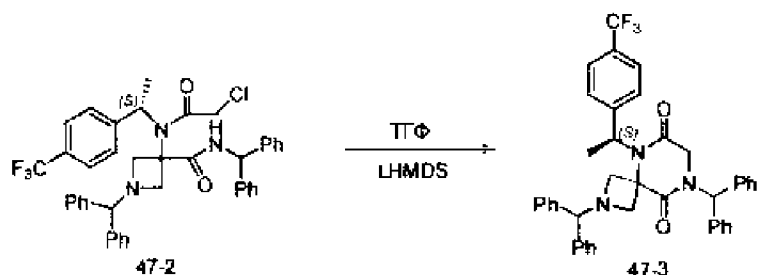
1. Синтез промежуточного соединения 47-2



**[494]** В данной стадии следовали методу, опубликованному в *Synlett* **2007**, No. 2, pp. 0227-0230. Вкратце к раствору 1-бензгидриазетидин-3-она (1,84 г, 7,76 ммоль) и (S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (1,47 г, 7,76 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) последовательно прибавляли дифенилметилизотиоцианид (1,50 г, 7,76 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлоруксусную кислоту (733 мг, 7,76 ммоль, 1,0 экв.)

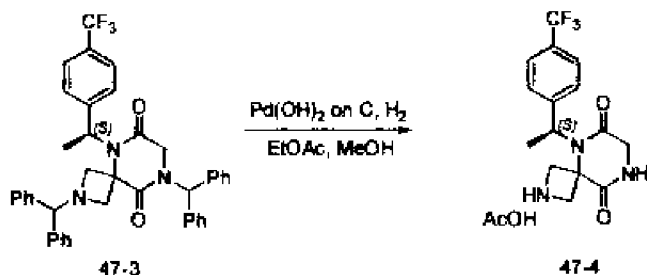
экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч, разбавляли EA (150 мл), промывали насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл), насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EA/Hex (1/4), с получением 2,0 г (36%) (S)-N,1-дибензгидрил-3-(2-хлор-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетида)азетидин-3-карбоксамида. НРМС (ХИАД)  $m/z$  696,3 (M+H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 47-3



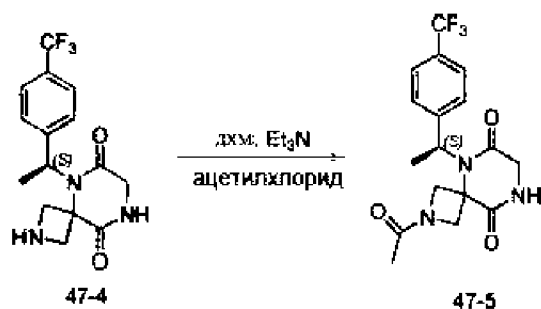
**[495]** К раствору (S)-N,1-дибензгидрил-3-(2-хлор-N-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)ацетида)азетидин-3-карбоксамида (1,97 г, 2,83 ммоль) в ТГФ (25 мл), охлажденном до 0 °С на ледяной баней, прибавляли LHMDS (3,39 мл 1,0 М в ТГФ, 3,39 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 5 минут. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, погасили насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) и разбавляли EA (75 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя EA/HE (15/85), с получением 1,1 г (59%) (S)-2,8-дибензгидрил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ХИАД)  $m/z$  660,4 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,61 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 7,34 – 7,03 (м, 20H), 6,85 (с, 1H), 5,84 (т,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,76 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 3,71 – 3,59 (м, 2H), 3,49 (д,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 3,39 (т,  $J = 9,1$  Гц, 2H), 1,79 (д,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

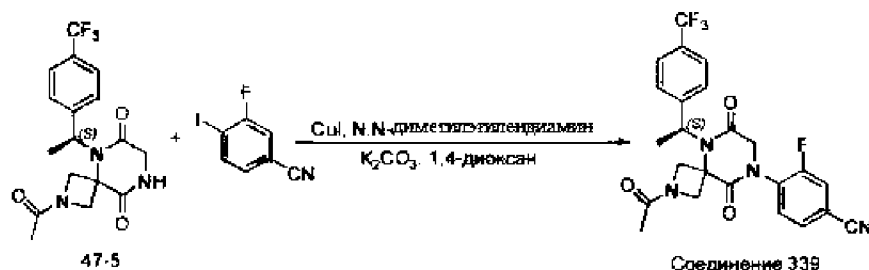
## 3. Синтез промежуточного соединения 47-4



**[496]** К раствору (S)-2,8-дибензгидрил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (1,10 г, 1,66 ммоль) в смеси MeOH (100 мл) и EA (100 мл) прибавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (20% на угле, 1,3 г) и уксусную кислоту (0,5 мл). Полученную смесь продували водородом в течение 5 минут, нагревали при 50 °С в атмосфере водорода (изначально при 500 фунтов на кв. дюйм) в течение 20 ч, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением 640 мг (S)-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона ацетата. НРМС (ХИАД) m/z 328,1 (M+H).

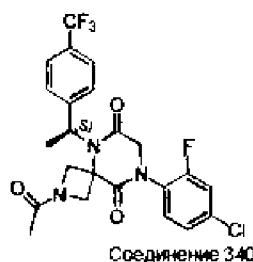
4. Синтез промежуточного соединения 47-5





**[498]** К смеси (S)-2-ацетил-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (102 мг, 0,28 ммоль), CuI (26 мг, 0,14 ммоль, 0,5 экв.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 мг, 0,83 ммоль, 3,0 экв.) и 3-фтор-4-иодбензонитрила (136 мг, 0,55 ммоль, 2,0 экв.) в пробирке прибавляли 1,4-диоксан (1,5 мл) и N,N-диметилэтилendiамин (15  $\mu$ л, 0,14 ммоль, 0,5 экв.). Смесь продували N<sub>2</sub>, герметично закрывали, нагревали при 115 °С в течение 18 ч, охлаждали до комн. темп. и фильтровали через целит. Твердое вещество промывали 1,4-диоксаном (20 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ, используя ACN/ воду (оба с 0,1% муравьиной кислотой с градиентом от 10 до 100%; колонка Phenomenex Gemini 5 микрон C18). Собранные фракции дали смесь, которую снова очищали хроматографией на силикагеле, используя EA / Hex (3/7) и MeOH/ДХМ (1/9) в качестве элюентов, с получением 24 мг (18%) (S)-4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(1-(4-(трифторметил)фенил)этил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила. НРМС (ХИАД) m/z 489,2 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7,83 – 7,61 (м, 7H), 5,4 – 5,6 (шир., 1H), 4,82 – 4,43 (м, 5H), 4,37 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 2,03 (т, J = 6,8 Гц, 3H), 1,88 (д, J = 23,1 Гц, 3H).

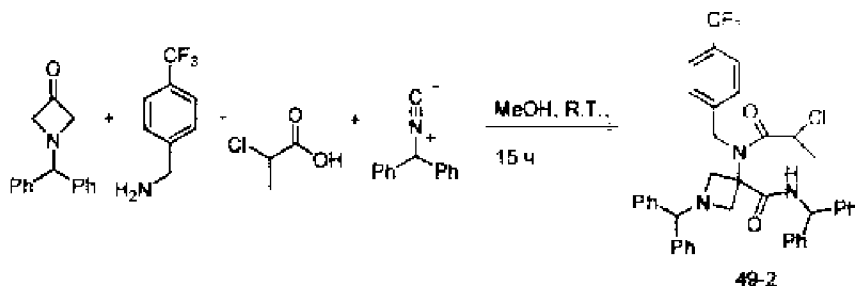
Пример 48. Синтез соединения 340



**[499]** Использовали метод, аналогичный примеру 47, за исключением того, что 1-бром-4-хлор-2-фторбензол использовали на стадии 5 вместо 3-фтор-4-иодбензонитрила.

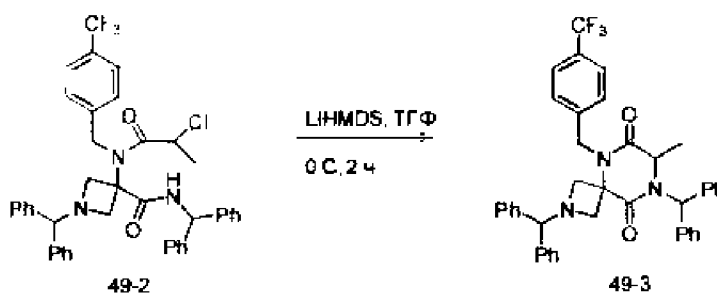
Пример 49. Синтез соединения 341

1. Синтез промежуточного соединения 49-2



**[500]** К смеси 4-трифторметилбензиламина (1,2 г, 7,0 ммоль, 1,1 экв.) и 1-бензгидрилазетидин-3-она (1,5 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) прибавляли (изоцианометил)дипензол (1,3 г, 7,0 ммоль, 1,1 экв.) и 2-хлорпропионовую кислоту (0,76 г, 7,0 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EA/HE (1/3) в качестве элюентов, с получением 1,8 г (41%) *N*,1-дибензгидрил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)пропанамида)азетидин-3-карбоксамида. НРМС (ЭС)  $m/z$  696,3 ( $M+H$ ).

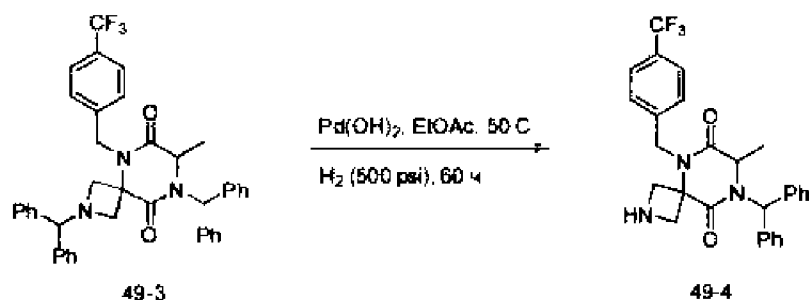
## 2. Синтез промежуточного соединения 49-3



**[501]** К раствору *N*,1-дибензгидрил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)пропанамида)азетидин-3-карбоксамида (1,8 г, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200 мл), охлажденном до 0 °С на ледяной баней, прибавляли LHMDS (1 М в ТГФ, 3,1 мл, 3,1 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч, погасили MeOH (5 мл), и концентрировали на SiO<sub>2</sub> (20 г). Смесь очищали хроматографией на силикагеле, используя EA/HE (градиент от 0–100%), с получением 1,2 г (70%) 2,8-дибензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ЭС)  $m/z$  660,3 ( $M+H$ ).

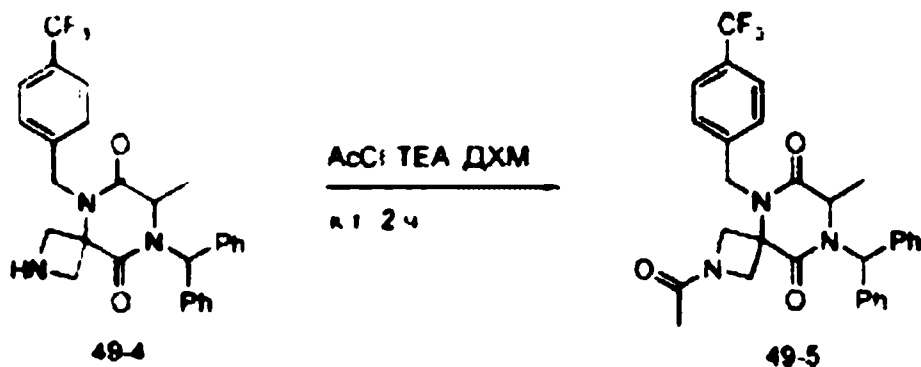
## 3. Синтез промежуточного соединения 49-4





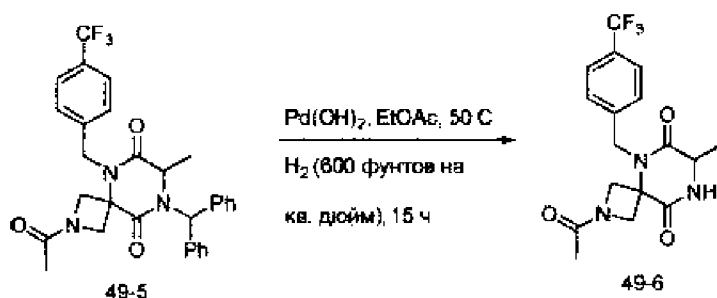
[502] К раствору 2,8-дибензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (1,2 г, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (100 мл) прибавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (20% на угле, 6 г). Полученную смесь продували водородом в течение 10 мин, нагревали при 50 °С в атмосфере водорода (изначально при 500 фунтов на кв. дюйм) в течение 60 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением 887 мг 8-бензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде смеси. НРМС (ЭС) m/z 494,2 (M+H).

#### 4. Синтез промежуточного соединения 49-5



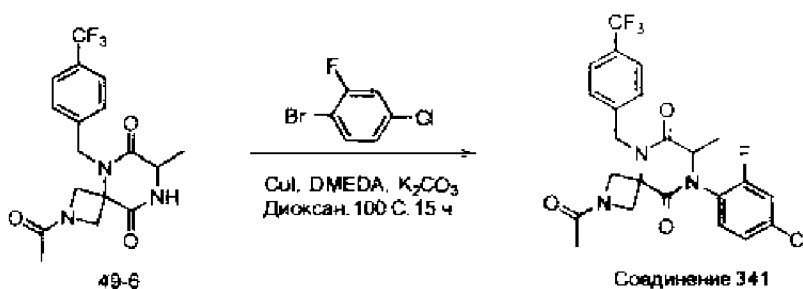
[503] К раствору 8-бензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (887 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) прибавляли TEA (1 мл) и ацетилхлорид (1 М в ДХМ, 5 мл, 5,0 ммоль, 2,8 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc (100%) и MeOH/ДХМ (1/4) в качестве элюентов, с получением 963 мг 2-ацетил-8-бензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона в виде смеси. НРМС (ЭС) m/z 536,2 (M+H).

#### 5. Синтез промежуточного соединения 49-6



**[504]** К раствору 2-ацетил-8-бензгидрил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (963 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (100 мл) прибавляли  $\text{Pd(OH)}_2$  (20% на угле, 6 г). Полученную смесь продували водородом в течение 10 мин, нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в атмосфере водорода (изначально при 600 фунтов на кв. дюйм) в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя EtOAc (100%) и MeOH/ДХМ (1/4) в качестве элюентов, с получением 200 мг 2-ацетил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ЭС)  $m/z$  370,2 ( $M+H$ ).

#### 6. Синтез соединения 341

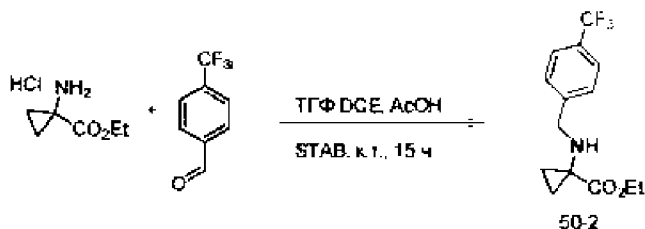


**[505]** К смеси иодида меди (26 мг, 0,14 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (112 мг, 0,81 ммоль, 3,0 экв.), 1-бром-4-хлор-2-фторбензола (102 мг, 0,49 ммоль, 1,8 экв.) и 2-ацетил-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (200 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в сосуде прибавляли 1,4-диоксан (3 мл) и *N,N'*-диметилендиамин (15 мкл, 0,14 ммоль, 0,5 экв.). Сосуд герметично закрывали, и смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–70% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 1,4 мг (1%) 2-ацетил-8-(4-хлор-2-фторфенил)-7-метил-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона. НРМС (ЭС)  $m/z$  498,1 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$ -ЯМР (метанол- $d_4$ , 400 МГц, ч./млн.)  $\delta$  7,71 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,55 (дд,  $J = 8,1, 4,8$  Гц, 3H), 7,50 – 7,44 (м, 1H), 7,40 (дт,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H), 5,22 (д,  $J =$

16,8 Гц, 1H), 5,11 – 5,01 (м, 1H), 4,68 – 4,41 (м, 4H), 4,26 (т,  $J = 11,5$  Гц, 1H), 1,88 (д,  $J = 6,1$  Гц, 3H), 1,45 (д,  $J = 7,0$  Гц, 3H).

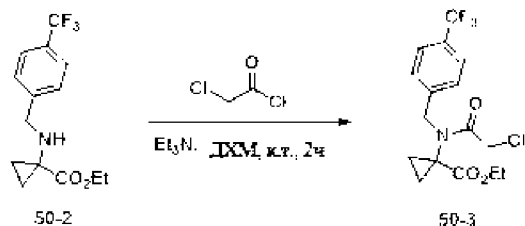
### Пример 50. Синтез соединения 278

### 1. Синтез промежуточного соединения 50-2



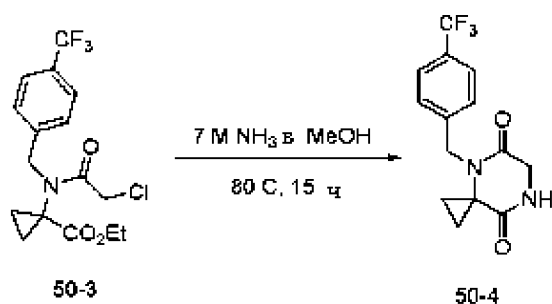
**[506]** К раствору этил-1-аминоциклопропан-1-карбоксилата гидрохлорида (0,5 г, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (50 мл) и DCE (10 мл) прибавляли 4-трифторметилбензальдегид (0,79 г, 4,5 ммоль, 1,5 экв.). К данной смеси перемешивали при комн. темп. в течение 15 мин прибавляли STAB (1,9 г, 9,1 ммоль, 3,0 экв.) и AcOH (5 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч, выпаривали при пониженном давлении и разделяли между ДХМ (60 мл) и насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (60 мл). Слои разделяли, и водную фазу экстрагировали ДХМ (25 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-1-((4-(трифторметил)бензил)амино)циклопропан-1-карбоксилата в виде вязкого масла.

## 2. Синтез промежуточного соединения 50-3



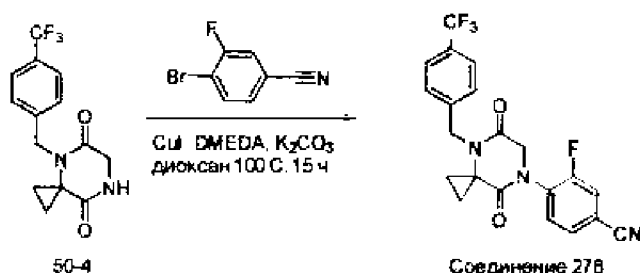
**[507]** К раствору этил-1-((4-(трифторметил)бензил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (861 мг, 3,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50 мл) прибавляли ТЕА (1,5 г, 15,1 ммоль, 5,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,68 г, 6,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч перед тем, как выливали в воду (50 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-1-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклопропан-1-карбоксилата.

### 3. Синтез промежуточного соединения 50-4



**[508]** К раствору этил-1-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклопропан-1-карбоксилата (1,1 г, 3,0 ммоль) в MeOH (5 мл) прибавляли NH<sub>3</sub> в MeOH (7 N, 5 мл). Полученную смесь нагревали при 80 °С в герметично закрытом сосуде в течение 15 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–100%) и MeOH/ДХМ (3/7) с получением 4-(4-(трифторметил) бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-диона. НРМС (ЭС) *m/z* 299,1 (M+H).

#### 4. Синтез соединения 278



**[509]** К смеси иодида меди (33 мг, 0,18 ммоль, 0,5 экв.), карбоната калия (146 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.), 4-бром-3-фторбензонитрила (126 мг, 0,63 ммоль, 1,8 экв.) и 4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-диона (200 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в сосуде прибавляли 1,4-диоксан (16 мл) и *N,N'*-диметилэтилендиамин (19 мкл, 0,18 ммоль, 0,5 экв.). Сосуд герметично закрывали, и смесь нагревали при 100 °С в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 40 мин) с получением 40 мг (27%) 4-(5,8-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)-3-фторбензонитрила. НРМС (ЭС) *m/z* 418,1 (M+H). <sup>1</sup>H-ЯМР (метанол-*d*<sub>4</sub>, 400 МГц, ч./млн.) δ 7,76 (дд, *J* = 10,2, 1,6 Гц, 1H), 7,71 – 7,62 (м, 4H), 7,48 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 4,66 (с, 2H), 1,55 – 1,30 (м, 4H).

**[510]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 278:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 269          | M+H=436,1     |
| 270          | M+H=445,1     |
| 271          | M+H=427,1     |
| 272          | M+H=441,1     |
| 273          | M+H=429,1     |
| 274          | M+H=443,1     |
| 277          | M+H=401,0     |
| 279          | M+H=420,1     |
| 280          | M+H=434,1     |
| 281          | M+H=457,1     |
| 282          | M+H=448,1     |
| 286          | M+H=448,0     |

#### 5. Разделение энантиомеров

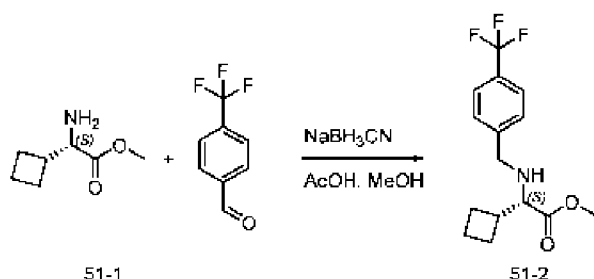
**[511]** Рацемическое соединение разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка: CHIRAL ART Целлюлоза-SB, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 В до 30 В в течение 10 мин; 220/254 нм) с получением первого элюируемого пика и второго элюируемого пика.

**[512]** Следующие соединения разделяли описанным выше методом:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 275          | M+H=415,1     |
| 276          | M+H=415,1     |
| 283          | M+H=434,0     |
| 285          | M+H=478,1     |
| 287          | M+H=422,1     |

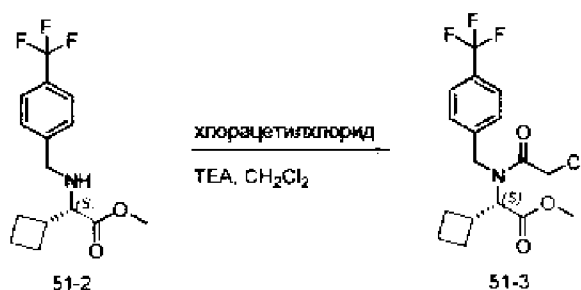
#### Пример 51. Синтез соединения 284

##### 1. Синтез промежуточного соединения 51-2



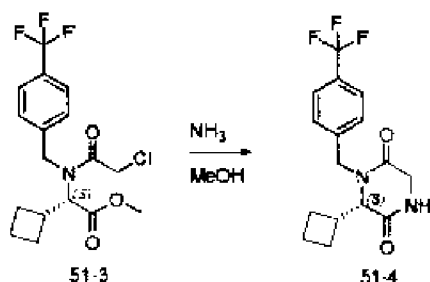
**[513]** К раствору (S)-метил-2-амино-циклобутилацетата HCl (0,50 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.) в сухом MeOH (16 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (0,42 мл, 3,1 ммоль, 1,1 экв.) и уксусную кислоту (0,32 мл, 5,6 ммоль, 2,0 экв.). К данной смеси перемешивали в течение 1 ч прибавляли цианоборогидрид натрия (0,306 г, 4,87 ммоль, 1,8 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение ночи, разбавляли водой и трижды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле через силикагель, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–20%) в качестве элюентов, с получением 138 мг (16%) метил-(S)-2-циклобутил-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетата в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  302 (M+H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 51-3



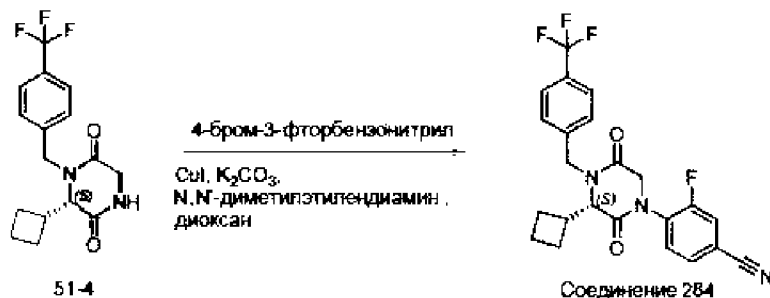
**[514]** К раствору метил-(S)-2-циклобутил-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетата (138 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) охлаждали до 0 °С по каплям прибавляли ТЕА (0,38 мл, 2,8 ммоль, 6,0 экв.) и хлорацетилхлорид (0,15 мл, 1,8 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч, разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле через силикагель, используя ЕА/НЕ (градиент от 0–30%) в качестве элюентов, с получением 0,162 г (93%) метил-(S)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-циклобутилацетата в виде прозрачного желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  378 (M+H).

## 3. Синтез промежуточного соединения 51-4



**[515]** К раствору метил-(*S*)-2-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)-2-циклобутилацетата (162 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) в сухом метаноле (1,2 мл) прибавляли 7 М аммиак в метаноле (1,2 мл, 8,6 ммоль, 20 экв.). Смесь герметично закрывали, нагревали при 80 °С в течение ночи, разбавляли водой и дважды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали, выпаривали и очищали хроматографией на силикагеле через силикагель, используя MeOH/ДХМ (градиент от 0–10%) в качестве элюентов, с получением 123 мг (88%) (*S*)-6-циклобутил-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  327 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  7,70 – 7,61 (м, 2H), 7,45 – 7,37 (м, 2H), 6,63 – 6,46 (м, 1H), 5,38 – 5,34 (м, 1H), 4,17 – 4,04 (м, 2H), 4,00 – 3,90 (м, 1H), 3,72 – 3,65 (м, 1H), 2,85 – 2,71 (м, 1H), 2,12 – 1,66 (м, 6H).

#### 4. Синтез соединения 284

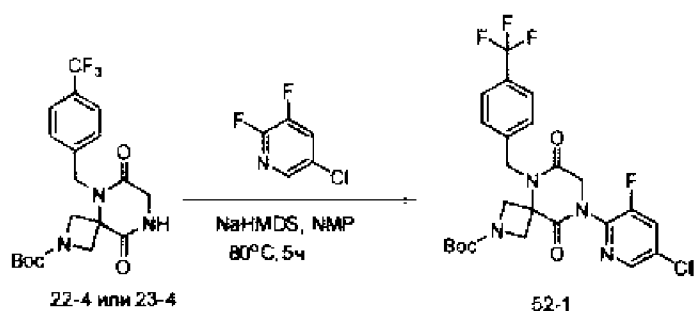


**[516]** К смеси 4-бром-3-фторбензонитрила (68 мг, 0,34 ммоль, 1,8 экв.), иодида меди (I) (1,8 мг, 0,09 ммоль, 0,50 экв.) и карбоната калия (78 мг, 0,56 ммоль, 3,0 экв.) в сосуде, который вакуумировали и заполняли азотом, прибавляли *N,N'*-димети́лэтилендиамин (0,010 мл, 0,094 ммоль, 0,50 экв.) и (*S*)-6-циклобутил-1-(4-(трифторметил)бензил) пиперазин-2,5-дион (61 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в сухом диоксане (1 мл). Сосуд герметично закрывали, и смесь нагревали при 100 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали, и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–90% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25

мин) с получением 39 мг (47%) (S)-4-(3-циклобутил-2,5-диоксо-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-1-ил)-3-фторбензонитрила в виде прозрачного бесцветного масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  446 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,77 – 7,72 (м, 1H), 7,71 – 7,62 (м, 4H), 7,55 – 7,50 (м, 2H), 5,26 – 5,18 (м, 1H), 4,83 – 4,76 (м, 1H), 4,43 – 4,36 (м, 1H), 4,25 – 4,17 (м, 1H), 4,02 – 3,97 (м, 1H), 3,04 – 2,91 (м, 1H), 2,16 – 1,75 (м, 6H).

Пример 52. Синтез соединения 528

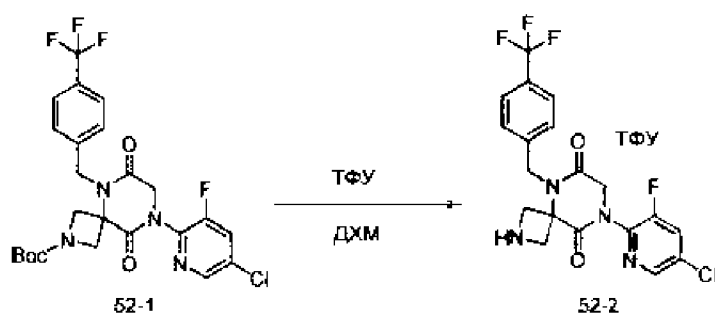
#### 1. Синтез промежуточного соединения 52-1



[517] К раствору *трет*-бутил-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (450 мг, 1,1 ммоль, 1 экв.) в NMP (5 мл) по каплям прибавляли NaHMDS (0,82 мл, 1,6 ммоль, 1,5 экв., 2 М в ТГФ) при 0 °С. После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-2,3-дифторпирдин (243 мг, 1,6 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 5 ч и охлаждали до 0 °С. Реакционную смесь погасили водой (10 мл) при 0 °С и экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя PE/EA (5/1) в качестве элюента с получением 350 мг *трет*-бутил-8-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 52-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  487 (M+H-56).

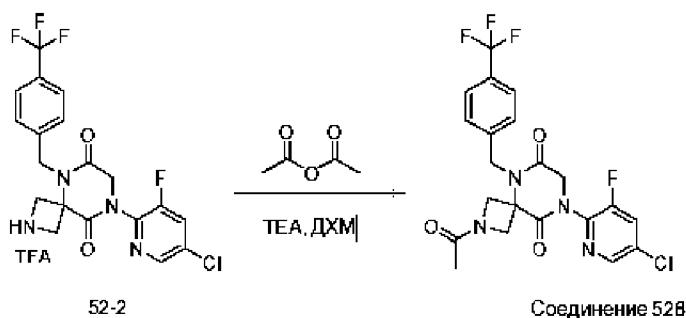
#### 2. Синтез промежуточного соединения 52-2





**[518]** К раствору трет-бутил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (350 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) прибавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона трифторацетата (Промежуточное соединение 52-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  443 ( $M+H$ ).

### 3. Синтез соединения 528



**[519]** К раствору 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона трифторацетата (300 мг, 0,6 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли ацетилацетат (85 мг, 0,8 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (168 мг, 1,67 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30 \* 150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 мМ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (31% градиента до 49% в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 90 мг 2-ацетил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (Соединение 528) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  485 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,43 (д,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 7,98 (дт,  $J = 9,3, 2,0$  Гц, 1H), 7,77 – 7,67 (м, 2H),

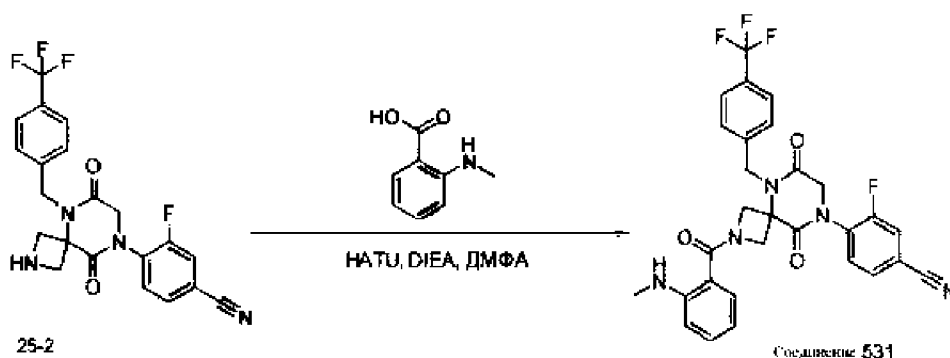
7,56 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,71 (д, J = 10,1 Гц, 3H), 4,50 (д, J = 10,2 Гц, 2H), 4,25 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 1,87 (с, 3H).

**[520]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 528:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 529          | M+H=472       |
| 530          | M+H=476       |
| 556          | M+H=465       |
| 619          | M+H=479       |
| 620          | M+H=485       |

Пример 53. Синтез соединения 531

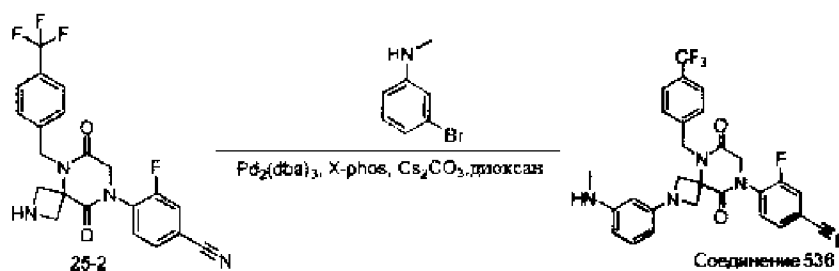
#### 1. Синтез соединения 531



**[521]** К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (35,0 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1,0 мл) прибавляли 2-(метиламино)бензойную кислоту (12,0 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.), HATU (37,0 мг, 0,1 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (21,0 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Раствор очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19 \* 150 мм; подвижная фаза, вода (10 мМ, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (30% градиент до 50% в течение 8 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 20 мг 3-фтор-4-(2-(2-(метиламино)бензоил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)бензонитрила (Соединение 531) в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС) m/z 566 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,79 (д, J = 9,8 Гц, 1H), 7,76 – 7,65 (м, 4H), 7,58 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,31 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (дд, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,57 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,68 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,46 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 2,83 (с, 3H).

## Пример 54. Синтез соединения 536

## 1. Синтез соединения 536



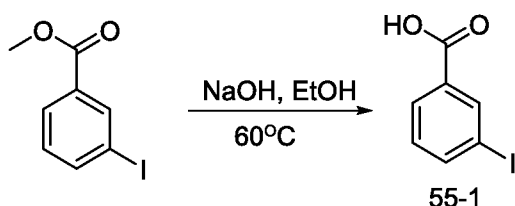
**[522]** К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (100,0 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) прибавляли 3-бром-N-метиланилин (50,0 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (24,0 мг, 0,03 ммоль, 0,11 экв.), X-phos (22,0 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (151,0 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп. и очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc 1/1) с получением смеси, которую очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка Xselect CSH OBD 30 \* 150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 мМ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (45% градиент до 80% в течение 9 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 43 мг 3-фтор-4-[2-[3-(метиламино)фенил]-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил]бензонитрила (Соединение 536) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  538 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  7,69 – 7,38 (м, 7H), 7,07 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 6,17 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 5,87 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,53 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,12 (д,  $J = 8,3$  Гц, 2H), 2,83 (с, 3H).

**[523]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 536:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 535          | $M+H=538$       |
| 538          | $M+H=538$       |

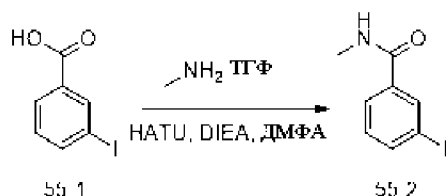
## Пример 55. Синтез соединения 539

## 1. Синтез промежуточного соединения 55-1



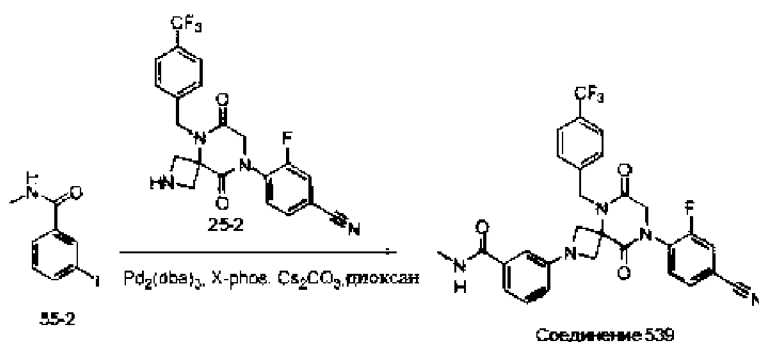
**[524]** К раствору метил-3-иодбензоата (250,0 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EtOH (4,0 мл) и воды (1,0 мл) прибавляли NaOH (115 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., подкисляли до pH 3 и экстрагировали EA (20 мл). Органический слой дважды промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг 3-иодбензойной кислоты (Промежуточное соединение 55-1) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 249 (M+H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 55-2



**[525]** К раствору метил-3-иодбензойной кислоты (250,0 мг, 0,81 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3,0 мл) прибавляли метиламин (0,6 мл, 1,2 ммоль, 1,5 экв., 2М/ТГФ), HATU (368 мг, 1,0 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (208 мг, 1,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавляли водой и экстрагировали EA (20 мл). Органический слой дважды промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя PE/EA (4/1), в качестве элюента с получением 200 мг 3-иод-N-метилбензамида (Промежуточное соединение 55-2) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 262 (M+H).

## 3. Синтез соединения 539



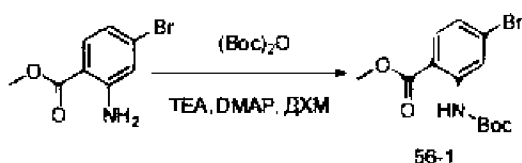
**[526]** К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (100,0 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) прибавляли 3-иод-*N*-метилбензамид (90,0 мг, 0,35 ммоль, 1,5 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (24,0 мг, 0,03 ммоль, 0,11 экв.), X-phos (22,0 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (151,0 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп., фильтровали и очищали препаративной ТСХ (PE/EtOAc 1/8) с получением смеси, которую дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка Xselect CSHOBD 30 \* 150 мм 5 мкм, подвижная фаза, вода (10 мМ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (35% градиент до 58% в течение 10 мин); детектор, УФ 254/220 нм) с получением 45 мг 3-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-метилбензамида (Соединение 539) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  566 ( $\text{M}+\text{H}$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  7,82 – 7,75 (м, 1H), 7,78 – 7,68 (м, 2H), 7,68 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,57 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,30 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H), 7,21 (дт,  $J = 7,8, 1,3$  Гц, 1H), 6,92 (т,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 6,68 – 6,61 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,48 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 4,27 (д,  $J = 8,7$  Гц, 2H), 2,90 (с, 3H).

**[527]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 539:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$         |
|--------------|-------------------------|
| 532          | $\text{M}+\text{H}=567$ |
| 533          | $\text{M}+\text{H}=567$ |
| 534          | $\text{M}+\text{H}=567$ |
| 537          | $\text{M}+\text{H}=566$ |
| 540          | $\text{M}+\text{H}=566$ |

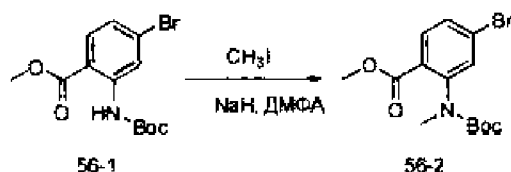
Пример 56. Синтез соединения 541

1. Синтез промежуточного соединения 56-1



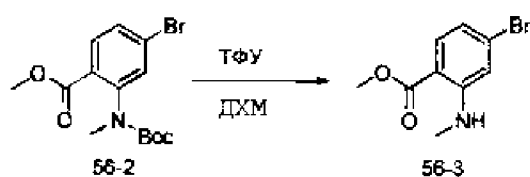
[528] К раствору метил 2-амино-4-бромбензоата (1,5 г, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15,0 мл) прибавляли TEA (2,0 г, 19,8 ммоль, 3,0 экв.), DMAP (797 мг, 6,5 ммоль, 1,0 экв.) и (Boc)<sub>2</sub>O (1,7 г, 7,8 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавляли ДХМ (50 мл), дважды промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя РЕ/ЕА в качестве элюента, с получением 1,1 г метил-4-бром-2-[[*(трет-бутокси)карбонил*]амино]бензоата (Промежуточное соединение 56-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) *m/z* 274 (M+H-56).

## 2. Синтез промежуточного соединения 56-2



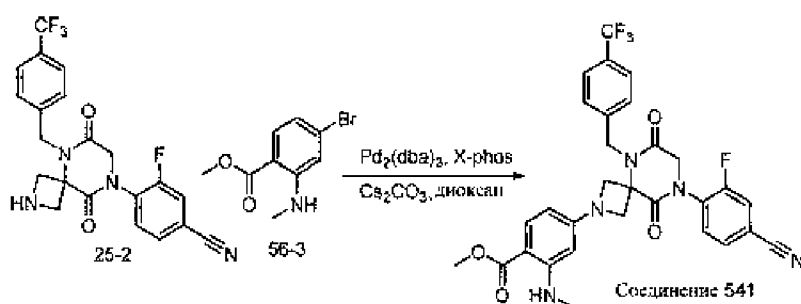
[529] К раствору метил-4-бром-2-[[*(трет-бутокси)карбонил*]амино]бензоата (1,1 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15,0 мл) прибавляли NaH (60% в минеральном масле, 160 мг, 4,0 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 мин при 0 °С к данной смеси прибавляли иодметан (521 мг, 3,7 ммоль, 1,1 экв.). Смесь затем перемешивали при комн. темп. в течение ночи, погасили водой и экстрагировали ЕА (100 мл). Органический слой один раз промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (20 мл) и дважды соевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, используя РЕ/ЕА (50/1), в качестве элюента с получением 800 мг метил-4-бром-2-[[*(трет-бутокси)карбонил*](метил)амино]бензоата (Промежуточное соединение 56-2) в виде желтого масла. НРМС (ЕС) 288 *m/z* (M+H-56).

## 3. Синтез промежуточного соединения 56-3



**[530]** К раствору метил-4-бром-2-[[*(трет-бутокси)карбонил*](метил)амино]бензоата (400 мг, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4,0 мл) прибавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, доводили pH до 9 насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали ЕА (20 мл). Органический слой дважды промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-бром-2-(метиламино)бензоата (Промежуточное соединение 56-3) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) 244 m/z (M+H).

#### 4. Синтез соединения 541



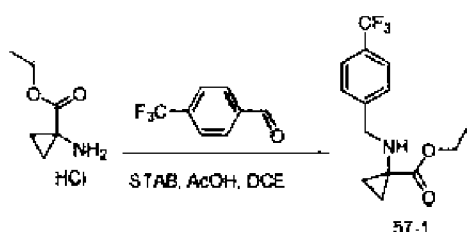
**[531]** К раствору 4-(6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (100,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) прибавляли метил-4-бром-2-(метиламино)бензоат (80,0 мг, 0,3 ммоль, 1,4 экв.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (24,0 мг, 0,023 ммоль, 0,10 экв.), X-phos (22,0 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (151,0 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп. и очищали препаративной ТСХ (РЕ/EtOAc 1:1) с получением смеси, которую очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30 \* 150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (50% градиент до 80% в течение 8 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 80 мг метил-4-(8-(4-циано-2-фторфенил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-2-ил)-2-(метиламино)бензоата (Соединение 541) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 596 (M+H). <sup>1</sup>H-ЯМР: (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,83 – 7,62 (м, 6H), 7,56 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,73 (дд, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 5,54 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,52 (д, J = 9,1 Гц, 2H), 4,27 (д, J = 9,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,84 (с, 3H).

**[532]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 541:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 542          | M+H=595       |
| 543          | M+H=596       |
| 544          | M+H=596       |
| 545          | M+H=595       |
| 546          | M+H=596       |
| 547          | M+H=595       |

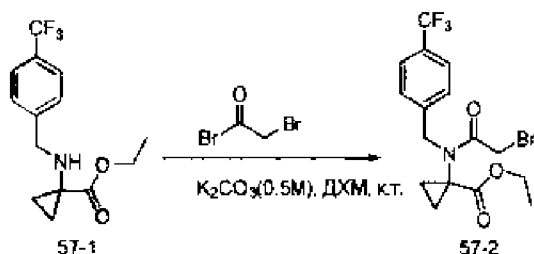
Пример 57. Синтез соединения 550

1. Синтез промежуточного соединения 57-1



[533] К перемешиваемому раствору этил-1-аминоциклопропан-1-карбоксилата гидрохлорида (1,14 г, 7 ммоль, 1,2 экв.) и 4-(трифторметил)бензальдегида (1,0 г, 6 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (20 мл) прибавляли уксусную кислоту (0,69 г, 11 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 мин, к данной смеси прибавляли STAB (1,83 г, 9 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение в течение ночи при комн. темп., разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,48 г (73%) этил-1-((4-(трифторметил)бензил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 57-1) в виде желтого масла. HPMC (ЭС) m/z 274 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 57-2

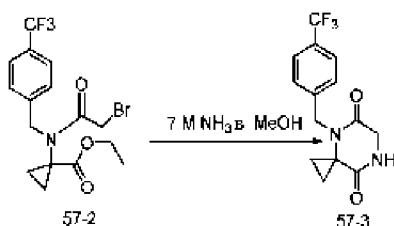


[534] К перемешиваемому раствору этил-1-((4-(трифторметил)бензил)амино)циклопропан-1-карбоксилата (1,48 г, 5,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (90 мл) охлаждали до 0 °С прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (16,2 мл, 0,5 М в воде, 1,5 экв.) и 2-бромацетилбромид (1,31 г, 6 ммоль, 1,2 экв.) по каплям. Полученную смесь



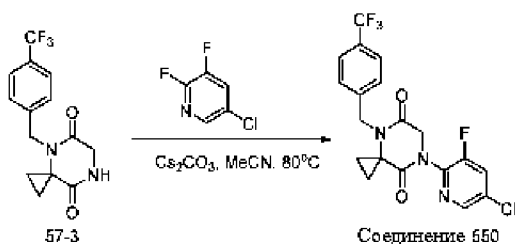
перемешивали в течение дополнительных 3 ч при комн. темп., промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении с получением 1,8 г (82%) этил-1-(2-бром-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)циклопропан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 57-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  394 ( $M+H$ ).

### 3. Синтез промежуточного соединения 57-3



**[535]** К перемешиваемому раствору этил-1-(2-бром-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)циклопропан-1-карбоксилата (1,79 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) прибавляли раствор аммиака (25,0 мл, 7М в MeOH). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 1,5 ч при комнатной температуре, концентрировали при пониженном давлении и растирали с ЕА (10 мл) с получением 1,0 г (76%) 4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-5,8-диона (Промежуточное соединение 57-3) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  299 ( $M+H$ ).

### 4. Синтез соединения 550



**[536]** К перемешиваемому раствору 4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспи́ро[2.5]октан-5,8-диона (300,0 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (3 мл) прибавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (651,0 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 5 мин при комн. темп. к данной смеси прибавляли 5-хлор-2,3-дифторпирдин (179,3 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при 80 °С, охлаждали до комн. темп. фильтровали для удаления  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD., 5 мкм, 19 \* 150 мм; подвижная фаза, вода (10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) и ACN (41% градиент до 71% в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 6,7 мг (2%) 7-(5-хлор-3-

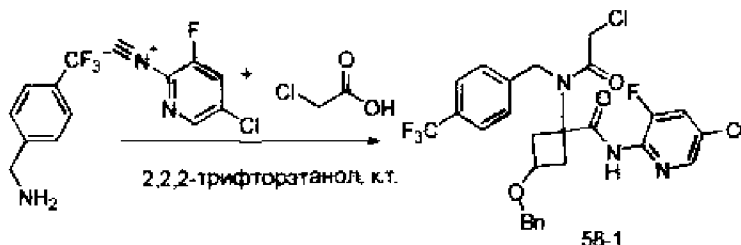
фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-5,8-диона (Соединение 550) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  428 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,48 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,25 (дд,  $J = 9,6, 2,1$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,67 (с, 4H), 1,34 (д,  $J = 4,4$  Гц, 4H).

**[537]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 550:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 548          | M+H=442         |
| 554          | M+H=444         |
| 555          | M+H=456         |
| 577          | M+H=394         |
| 616          | M+H=408         |
| 629          | M+H=473         |
| 632          | M+H=439         |
| 660          | M+H=406         |

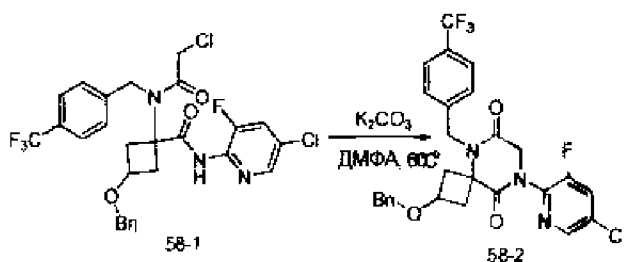
Пример 58. Синтез соединения 574

1. Синтез промежуточного соединения 58-1



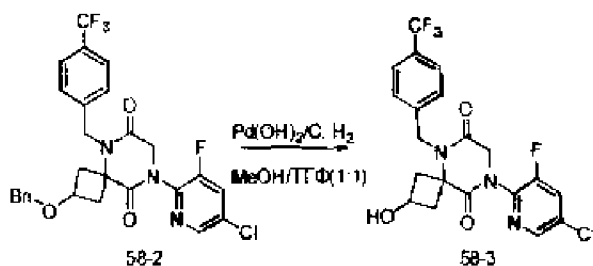
**[538]** К раствору 3-(бензилокси)циклобутан-1-она (1,80 г, 10,215 ммоль, 1,07 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (15 мл) прибавляли 1-(4-трифторметил)фенил)метанамина (1,9 г, 10,8 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 мин к данной полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (1,5 г, 9,6 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (994,0 мг, 10,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колонкой C18, элюировали водой (0,5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ACN (1:1) с получением 1,5 г 3-(бензилокси)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксиамида (Промежуточное соединение 58-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  584 (M+H).

2. Синтез промежуточного соединения 58-2



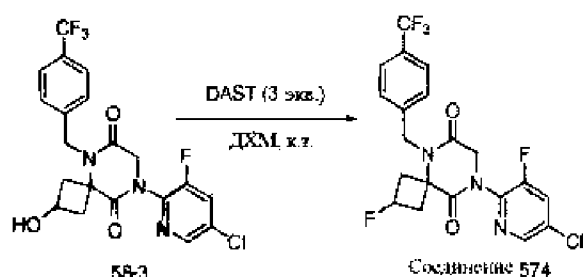
**[539]** К раствору 3-(бензилокси)-*N*-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксамид (1,4 г, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15,0 мл) при комн. темп. прибавляли  $K_2CO_3$  (994 мг, 7,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп. и разбавляли водой (30 мл). Осадок собирали, промывали водой и сушили с получением 1,2 г 2-(бензилокси)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (Промежуточное соединение 58-2). НРМС (ЭС)  $m/z$  548 ( $M+H$ ).

### 3. Синтез промежуточного соединения 58-3



**[540]** К раствору 2-(бензилокси)-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (500 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5,0 мл) и ТГФ (5,0 мл) прибавляли  $Pd(OH)_2/C$  (20% масс., 250 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч в атмосфере водорода (1 атм, водород из баллона), фильтровали через пробку силикагеля и концентрировали при пониженном давлении с получением 400 мг 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (Промежуточное соединение 58-3) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) 458  $m/z$  ( $M+H$ ).

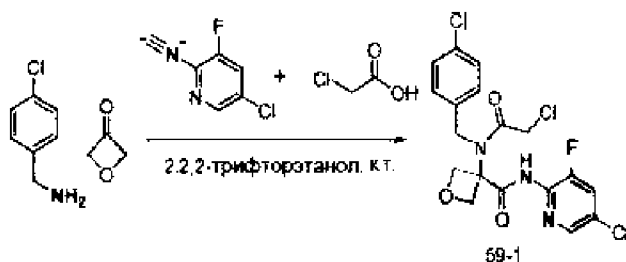
### 4. Синтез соединения 574



**[541]** К раствору 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-гидрокси-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (200,0 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) прибавляли DAST (211 мг, 1,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка Xselect CSH OBD C18, 30 \* 150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,1% FA) и ACN (10% градиент до 50% в течение 9 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 70 мг 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-фтор-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (Соединение 574) в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС)  $m/z$  460 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР: (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,29 (дд,  $J = 9,5, 2,1$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,51 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,12-4,80 (м, 3H), 4,61 (с, 2H), 2,99 (с, 2H), 2,71 (д,  $J = 21,3$  Гц, 2H).

Пример 59. Синтез соединения 575

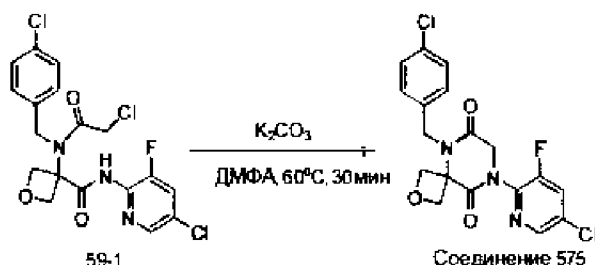
1. Синтез промежуточного соединения 59-1



**[542]** К раствору 1-(4-хлорфенил)метанамина (497,0 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (10,0 мл) прибавляли 3-оксетанон (254,0 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (500,0 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (331,0 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колонкой C18, элюировали водой (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ACN (1:1) с получением 260 мг *N*-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-[2-хлор-*N*-(4-

хлорфенил)метил]ацетиамидо]оксетан-3-карбоксамида (Промежуточное соединение 59-1) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  596 (M+H).

## 2. Синтез соединения 575



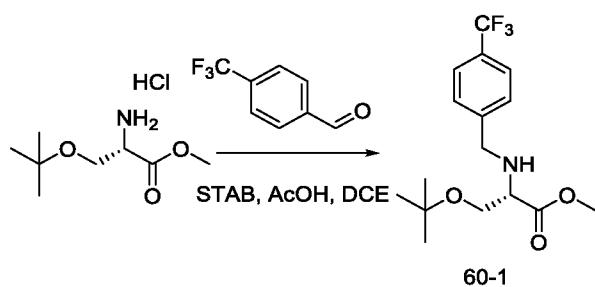
**[543]** К раствору *N*-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-[2-хлор-*N*-[(4-хлорфенил)метил]ацетиамидо]оксетан-3-карбоксамида (260,0 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5,0 мл) прибавляли карбонат калия (242,0 мг, 1,7 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 мин и разбавляли водой (5мл). Осадки собирали фильтрацией, дважды промывали водой (5мл) и очищали препаративной ВЭЖХ: Колонка: Колонка Xselect CSH OBD 30 \* 150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% до 65% в течение 9 мин; УФ 254 нм) с получением 60 мг 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-хлорбензил)-2-окса-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (Соединение 575) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  410 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,52 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,29 (дд, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 7,47 – 7,32 (м, 4H), 5,08 (с, 2H), 4,93 (д, J = 7,4 Гц, 2H), 4,75 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H).

**[544]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 575:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 549          | M+H=430       |
| 551          | M+H=444,0     |
| 553          | M+H= 458      |
| 558          | M-H=422       |
| 572          | M+H=513,1     |
| 573          | M+H=446       |
| 576          | M+H=396       |
| 610          | M+H=476       |
| 623          | M+H=472,0     |
| 624          | M+H=438       |
| 652          | M+H=468       |
| 663          | M+H=434       |
| 665          | M+H= 418,0    |
| 687          | M+H=502,0     |
| 688          | M+H=486,0     |
| 689          | M+H=534       |
| 756          | M+H=494,0     |
| 757          | M+H=390,0     |
| 768          | M+H=428,0     |
| 799          | M-H=391       |
| 813          | M+H=484,0     |
| 814          | M+H=466,0     |
| 815          | M+H=434,1     |
| 816          | M+H=430,1     |

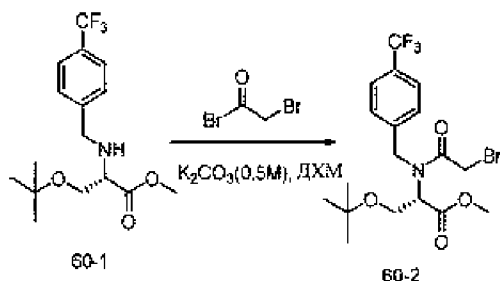
Пример 60. Синтез соединения 857

1. Синтез промежуточного соединения 60-1



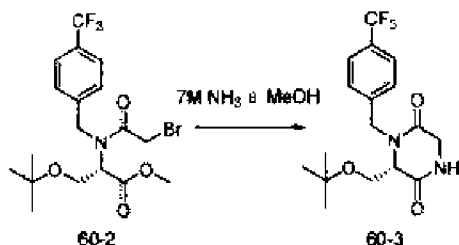
**[545]** К перемешиваемому раствору метил-*O*-(*трет*-бутил)-*L*-серината гидрохлорида (1,0 г, 4,7 ммоль, 1,0 экв., 1,0 экв.) и 4-(трифторметил)бензальдегида (818 мг, 4,7 ммоль, 1,1 экв.) в DCE (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли AcOH (564 мг, 9,4 ммоль, 2 экв.) и STAB (1,50 г, 7,3 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, нейтрализовали до pH 7 с помощью гидроксида аммония и разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Органический слой дважды промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2 г метил-*O*-(*трет*-бутил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)-*L*-серината (Промежуточное соединение 60-1) в виде светло-желтого масла.

## 2. Синтез промежуточного соединения 60-2



**[546]** К перемешиваемому раствору метил-*O*-(*трет*-бутил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)-*L*-серината (1,2 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 М, 11 мл, 5,4 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (30 мл) при 0 °С по каплям прибавляли бромацетилбромид (869 мг, 4,3 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,3 г метил-*N*-(2-бромацетил)-*O*-(*трет*-бутил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)-*L*-серината (Промежуточное соединение 60-2) в виде светло-желтого масла.

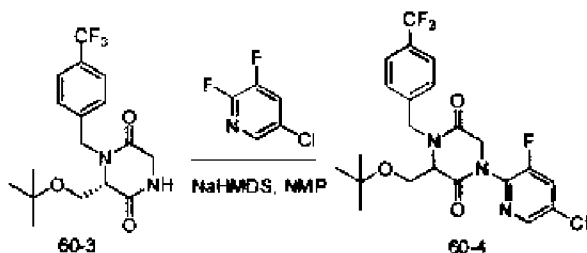
## 3. Синтез промежуточного соединения 60-3



**[547]** К раствору аммиака (7 N в MeOH, 15,0 мл) прибавляли метил-*N*-(2-бромацетил)-*O*-(*трет*-бутил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)-*L*-серината (1,3 г, 2,9 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч,

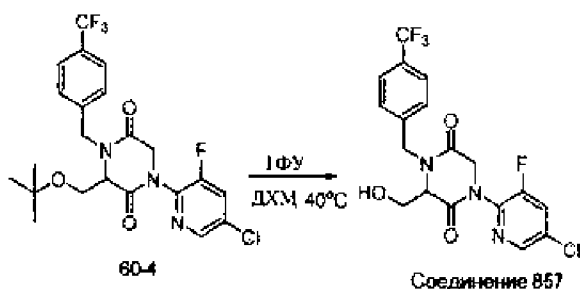
концентрировали при пониженном давлении и растирали с этилацетатом (10 мл) с получением 500 мг (S)-6-(*трет*-бутоксиметил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Промежуточное соединение 60-3) в виде белого твердого вещества.

#### 4. Синтез промежуточного соединения 60-4



[548] К перемешиваемому раствору (S)-6-(*трет*-бутоксиметил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (500,0 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (6 мл) при 0 °C по каплям прибавляли NaHMDS (2 мл, 1 М в ТГФ, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре 15 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-2,3-дифторпирдин (314 мг, 2,1 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией в следующих водных условиях (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ): ACN=1:1 с получением 300 мг (44%) 3-(*трет*-бутоксиметил)-1-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Промежуточное соединение 60-4).

#### 5. Синтез соединения 857

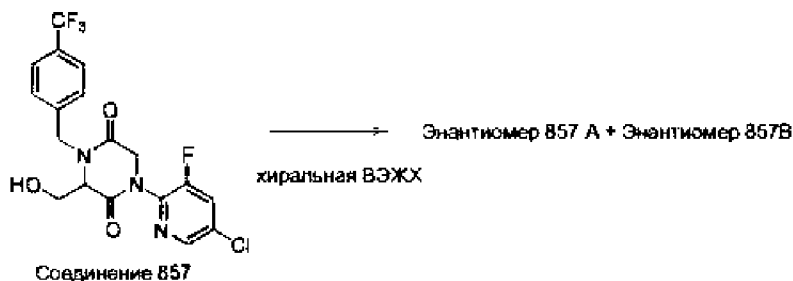


[549] К перемешиваемому раствору 3-(*трет*-бутоксиметил)-1-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (300,0 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (24,0 мл) при комнатной температуре прибавляли ТФУ (6,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 40 °C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка X Bridge Prep OBD C18, 30 x 150 мм 5 мкм; мобильная фаза А: Вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) и подвижная фаза В: ACN (30% градиента до 60% в течение 8 мин); детектор УФ 254/220 нм с



получением 150 мг 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 857).

6. Разделение энантиомеров соединения 857: Энантиомеры 857А и 857В



**[550]** Рацемическую смесь 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(гидроксиметил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (320 мг) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IG, 2 см \* 25 см L (5 мкм); подвижная фаза А: Нех (8 мМ NH<sub>3</sub>.MeOH) и подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 18 мл/мин; (50% В/А в течение 18 мин); детектор, УФ 254/220 нм с получением 98 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 857А и 91 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 857В.

**[551]** Энантиомер 857А: ЖХ-МС (ИЭР), *m/z* 432 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (т, J = 2,2 Гц, 1H), 8,24 (дт, J = 9,5, 2,3 Гц, 1H), 7,79 – 7,70 (м, 2H), 7,58 (д, J = 7,8 Гц, 2H), 5,64 – 5,54 (м, 1H), 5,06 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,79 (дд, J = 16,1, 2,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,28 – 4,15 (м, 2H), 3,88 – 3,80 (м, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,72 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Нех (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

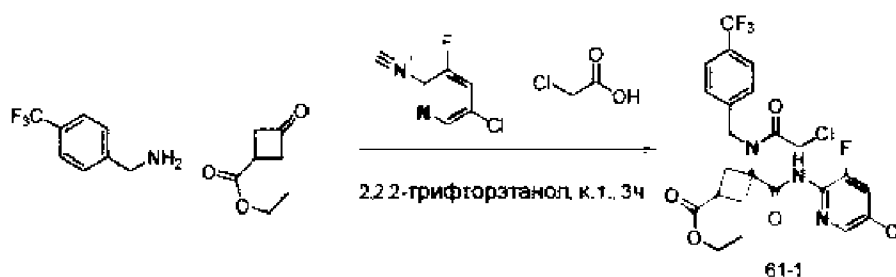
**[552]** Энантиомер 857В: ЖХ-МС (ИЭР), *m/z* 432 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 9,5, 2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,58 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,59 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,79 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 4,44 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,27 – 4,15 (м, 2H), 3,83 (дд, J = 5,0, 2,4 Гц, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,61 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Нех (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

**[553]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 857А и 857В:

| Энантиомер № | HPMC (ЭС) m/z | Время удерживания (мин) | Условия разделения ВЭЖХ                                                         |
|--------------|---------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 862A         | M+H=398       | 1,34                    | CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин |
| 862B         | M+H=398       | 1,83                    |                                                                                 |

### Пример 61. Синтез соединения 859

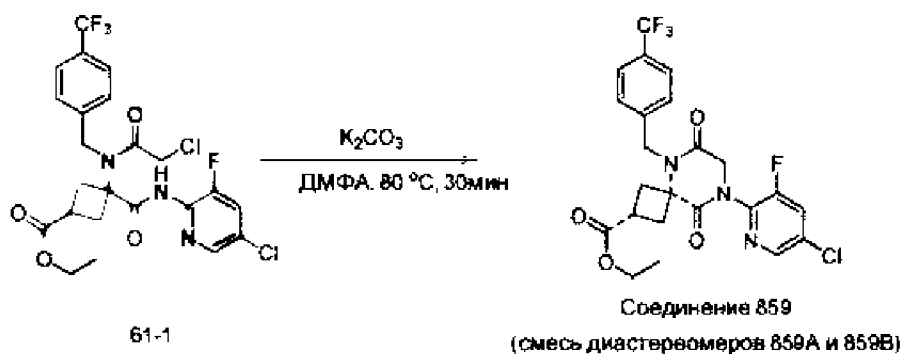
#### 1. Синтез промежуточного соединения 61-1



**[554]** К раствору (4-(трифторметил)фенил)метанамина (2,76 г, 15,73 ммоль, 1,1 экв.) в 2,2,2-трифторэтаноле (10,0 мл) прибавляли этил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилат (2,03 г, 14,30 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, к данной полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (2,53 г, 14,30 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (1,49 г, 15,73 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали ЕА/НЕ с получением 1,6 г (20%) этил-3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-

(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 61-1) в виде пены. НРМС (ЭС) m/z 550 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d<sub>2</sub>) δ 9,55 (с, 0H), 9,36 (с, 1H), 8,15 (дд, J = 4,5, 2,1 Гц, 1H), 7,57 (дд, J = 17,6, 8,1 Гц, 2H), 7,46 (дд, J = 9,2, 2,1 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,09 – 3,97 (м, 2H), 3,90 (д, J = 10,6 Гц, 2H), 3,07 – 2,97 (м, 3H), 2,83 (п, J = 8,9 Гц, 1H), 2,74 – 2,61 (м, 1H), 2,52 (дд, J = 12,3, 9,6 Гц, 1H), 1,12 (к, J = 6,9 Гц, 3H).

#### 2. Синтез соединения 859 (смесь диастереомеров 859A и 859B)



**[555]** К раствору этил-3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (1,5 г, 2,73 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли  $K_2CO_3$  (1,14 г, 8,18 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, разбавляли ЕА (20 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с ЕА/НЕ в качестве элюента с получением соответствующих диастереомеров 859А (680 мг, 49%) и 859В (610 мг, 44%) этил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (т. е., диастереомеры (2r,4r) и (2s,4s)).

**[556]** Характеристика диастереомера 859А: НРМС (ЭС)  $m/z$  514 (M+H).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,23 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,58 – 7,50 (м, 3H), 7,30 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 4,01 (к,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 3,01 (п,  $J = 8,8$  Гц, 1H), 2,83 – 2,72 (м, 2H), 2,63 (дд,  $J = 12,9, 9,4$  Гц, 2H), 1,12 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

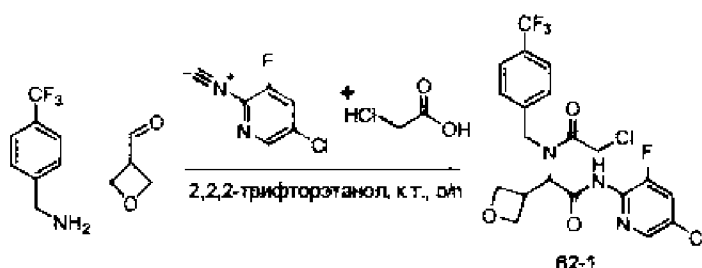
**[557]** Характеристика диастереомера 859В: НРМС (ЭС)  $m/z$  514 (M+H).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,22 (с, 1H), 7,58 – 7,49 (м, 3H), 7,29 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 4,91 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,00 (к,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 3,11 – 3,01 (м, 2H), 3,01 – 2,87 (м, 1H), 2,64 – 2,53 (м, 2H), 1,10 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H).

**[558]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 859:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> Н ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 860A         | M+H=480       | (400 МГц, метиленхлорид-d <sub>2</sub> ) δ 8,23 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,54 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,28 – 7,18 (м, 2H), 7,12 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,02 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,07 – 2,93 (м, 1H), 2,81 – 2,71 (м, 2H), 2,69 – 2,59 (м, 2H), 1,13 (т, J = 7,1 Гц, 3H)      |
| 860B         | M+H=480       | (400 МГц, метиленхлорид-d <sub>2</sub> ) δ 8,34 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,65 (дд, J = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 7,25 (д, J = 8,2 Гц, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,13 (к, J = 7,1 Гц, 2H), 3,22 – 3,12 (м, 2H), 3,10 – 2,96 (м, 1H), 2,77 – 2,66 (м, 2H), 1,24 (т, J = 7,1 Гц, 3H) |

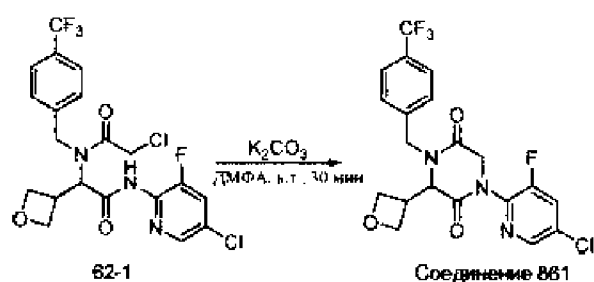
### Пример 62. Синтез соединения 861

#### 1. Синтез промежуточного соединения 62-1



**[559]** К раствору 1-[4-(трифторметил)фенил]метанамина (15,3 г, 87,1 ммоль, 1,1 экв.) в трифторэтанол (40,0 мл) прибавляли оксетан-3-карбальдегид (7,5 г, 87,1 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (12,4 г, 79,2 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (8,2 г, 87,1 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EtOAc (2/1) с получением 33,5 г 2-хлор-N-(2-((5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)амино)-1-(оксетан-3-ил)-2-оксоэтил)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамида (Промежуточное соединение 62-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 494 (M+H).

#### 2. Синтез соединения 861



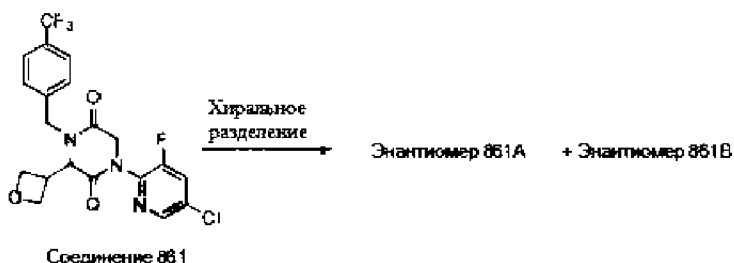
**[560]** К раствору 2-хлор-*N*-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(оксетан-3-ил)-2-оксоэтил)-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамида (33,5 г, 67,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (350,0 мл) прибавляли карбонат калия (18,9 г, 135,6 ммоль, 2,0 экв.). К полученной смеси перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин прибавляли воду (800 мл). Осадки собирали фильтрацией, дважды промывали водой (400 мл) и сушили в высоком вакууме с получением 26 г 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 861) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  458 ( $M+H$ ).

**[561]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 861:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 612          | $M+H=508$       |
| 633          | $M+H=424$       |
| 636          | $M+H=432$       |
| 639          | $M+H=472$       |
| 640          | $M+H=438$       |
| 645          | $M+H=454,0$     |
| 646          | $M+H=408$       |
| 647          | $M+H=426$       |
| 648          | $M+H=442$       |
| 649          | $M+H=476$       |
| 650          | $M+H=440$       |
| 651          | $M+H=468$       |
| 654          | $M+H=420$       |
| 655          | $M+H=434$       |
| 656          | $M+H=487$       |
| 657          | $M+H=466$       |
| 661          | $M+H=513$       |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 662          | M+H=479       |
| 664          | M+H= 422,0    |
| 666          | M+H= 404,0    |
| 667          | M+H=422,0     |
| 668          | M+H=442,0     |
| 700          | M+H=451       |
| 706          | M+H=398,0     |
| 707          | M+H=452,0     |
| 708          | M+H=468,0     |
| 714          | M+H=404       |
| 717          | M+H=438       |
| 720          | M+H=422       |
| 724          | M+H=418       |
| 727          | M+H=418       |
| 730          | M+H=438       |
| 733          | M+H=400       |

### 3. Разделение энантиомеров соединения 861: Энантиомеры 861А и 861В



**[562]** Рацемическое соединение 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (26 г, 57 ммоль, 1,0 экв.) отделяли препаративной СФХ в следующих условиях (препаративная SFC80-1): Колонка, CHIRALPAK IC, 3 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, CO<sub>2</sub> (65%) и EtOH-(35%); детектор, УФ 254 нм) с получением 11,4 г (первый элюируемый пик) энантиомера 861А и 11,2 г (второй элюируемый пик) энантиомеров 861В в виде белых твердых веществ.

**[563]** Характеристика энантиомера 861А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 458 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,84 (дд, J = 16,4, 11,0 Гц, 2H), 4,71 – 4,51 (м, 3H), 4,54 – 4,38 (м, 2H), 4,37 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,25 (дд, J = 7,9, 6,0 Гц, 1H), 3,76

(г, J = 7,7 Гц, 1H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,51 мин (CHIRALPAK IC-U; 0,3 см x 5 см; 1,6 микрон; MtBE (0,1% DEA): EtOH=60:40 при 0,7 мл/мин).

**[564]** Характеристика энантиомера 861B. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 458 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,84 (дд, J = 16,4, 11,1 Гц, 2H), 4,71 – 4,51 (м, 3H), 4,54 – 4,38 (м, 2H), 4,38 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,25 (дд, J = 7,9, 6,0 Гц, 1H), 3,76 (г, J = 7,8 Гц, 1H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,64 мин (CHIRALPAK IC-U; 0,3 см x 5 см; 1,6 микрон; MtBE (0,1% DEA): EtOH=60:40 при 0,7 мл/мин).

**[565]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 861A и 861B:

#### Условия разделения ВЭЖХ

| Символ | УСЛОВИЯ ВЭЖХ                                                                              |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| I      | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин           |
| J      | CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин           |
| K      | CHIRALPAK IA-U; 0,3 см x 5 см; 1,6 микрон; MtBE(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 0,7 мл/мин       |
| L      | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1% DEA):MeOH=50:50 при 1 мл/мин          |
| M      | CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин           |
| N      | CHIRALPAK IC-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин  |
| O      | CHIRALPAK IC-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 2 мл/мин |
| P      | CHIRALPAK IC-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=1:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин  |
| Q      | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин           |
| R      | CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1% DEA):MeOH=50:50 при 1 мл/мин          |
| S      | CHIRAL Целлюлоза-SB; 0,46 см x 10 см; 3 микрон; MtBE(0,1% DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин    |
| T      | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон;                                                 |

|          |                                                                                   |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|
|          | (Hex:ДХМ=3:1)(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин                                    |
| <b>X</b> | CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин |

| Соединение<br>№ | НМС<br>(ЭС) m/z | Время<br>удерживания<br>(мин) | Условия<br>разделения<br>ВЭЖХ |
|-----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 863A            | M+H=410         | 1,982                         | I                             |
| 863B            | M+H=410         | 2,875                         | I                             |
| 573A            | M+H=446         | 1,196                         | J                             |
| 573B            | M+H=446         | 1,640                         | J                             |
| 864A            | M+H=458         | 1,111                         | J                             |
| 864B            | M+H=458         | 2,081                         | J                             |
| 612A            | M+H=508         | 0,899                         | K                             |
| 612B            | M+H=508         | 1,179                         | K                             |
| 633A            | M+H=424         | 1,038                         | L                             |
| 633B            | M+H=424         | 1,94                          | L                             |
| 636A            | M+H=432         | 0,97                          | M                             |
| 636B            | M+H=432         | 1,33                          | M                             |
| 657A            | M+H=466         | 1,29                          | I                             |
| 657B            | M+H=466         | 2,30                          | I                             |
| 650A            | M+H=440         | 2,17                          | N                             |
| 650B            | M+H=440         | 3,16                          | N                             |
| 654A            | M+H=420         | 2,18                          | N                             |
| 654B            | M+H=420         | 2,90                          | N                             |
| 639A            | M+H=472         | 1,77                          | N                             |
| 639B            | M+H=472         | 3,10                          | N                             |
| 640A            | M+H=438         | 1,34                          | O                             |
| 640B            | M+H=438         | 2,02                          | O                             |
| 643A            | M+H=499         | 1,38                          | O                             |
| 644A            | M+H=465         | 2,28                          | P                             |
| 649A            | M+H=476         | 1,55                          | N                             |
| 649B            | M+H=476         | 2,86                          | N                             |
| 647A            | M+H=426         | 1,47                          | P                             |
| 647B            | M+H=426         | 2,55                          | P                             |



| Соединение<br>№ | HPMC<br>(ЭС) m/z | Время<br>удерживания<br>(мин) | Условия<br>разделения<br>ВЭЖХ |
|-----------------|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 646A            | M+H=408          | 2,24                          | N                             |
| 646B            | M+H=408          | 3,46                          | N                             |
| 648A            | M+H=442          | 1,52                          | P                             |
| 648B            | M+H=442          | 2,64                          | P                             |
| 645A            | M+H=454          | 1,01                          | Q                             |
| 664A            | M+H=422          | 2,61                          | N                             |
| 664B            | M+H=422          | 3,91                          | N                             |
| 667A            | M+H=422          | 2,21                          | N                             |
| 667B            | M+H=422          | 2,93                          | N                             |
| 668A            | M+H=442          | 2,07                          | N                             |
| 668B            | M+H=442          | 3,30                          | N                             |
| 714A            | M+H=404          | 1,10                          | R                             |
| 714B            | M+H=404          | 3,07                          | R                             |
| 717A            | M+H=438          | 2,87                          | S                             |
| 717B            | M+H=438          | 3,27                          | S                             |
| 720A            | M+H=422          | 1,02                          | R                             |
| 720B            | M+H=422          | 2,76                          | R                             |
| 724A            | M+H=418          | 1,46                          | X                             |
| 724B            | M+H=418          | 3,89                          | X                             |
| 727B            | M+H=418          | 1,78                          | T                             |
| 727A            | M+H=418          | 2,58                          | T                             |
| 730A            | M+H=438          | 1,14                          | Q                             |
| 730B            | M+H=438          | 2,15                          | Q                             |
| 730A            | M+H=400          | 1,31                          | Q                             |
| 730B            | M+H=400          | 2,54                          | Q                             |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z | Время удерживания (мин) | Условия СФХ                                                                                                                                                                               |
|--------------|---------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 666A         | M+H=404       | 1,39                    | CHIRALPAK AS-3; 0,3 см x 10 см; 3 микрон; градиент А: CO <sub>2</sub> ; градиент (В%): MeOH (0,1% DEA); градиент (В%): от 5% до 20% в течение 2 мин, выдержка 1 мин при 20%; при 2 мл/мин |
| 666B         | M+H=404       | 1,83                    |                                                                                                                                                                                           |

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 865A         | M+H=446       | (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,50 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц 1H), 8,26 (дд, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 7,73 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 7,54 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 5,52 (т, <i>J</i> = 4,6, Гц, 1H), 5,04 (д, <i>J</i> = 15,6 Гц, 1H), 4,64 (к, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 4,41 (д, <i>J</i> = 15,9 Гц, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,90-3,75 (м, 2 H), 1,53 (д, <i>J</i> = 6,9 Гц, 3H) |
| 888A         | M+H=446       | (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,52 (с, 1H), 8,50 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц 1H), 8,25 (дд, <i>J</i> = 9,3, 2,1 Гц, 1H), 7,72 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,56 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 5,52 (шир., 1H), 5,13 (д, <i>J</i> = 15,9 Гц, 1H), 4,85 (к, <i>J</i> = 7 Гц, 1H), 4,42 (д, <i>J</i> = 15,9 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,92-3,73 (м, 2 H), 1,18 (д, <i>J</i> = 7 Гц, 3H)        |

**[566]** Следующие ниже соединения были получены способами, аналогичными методике, описанной для энантиомеров 861A и 861B, и с использованием рацемического 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя вместо оксетан-3-карбальдегида:

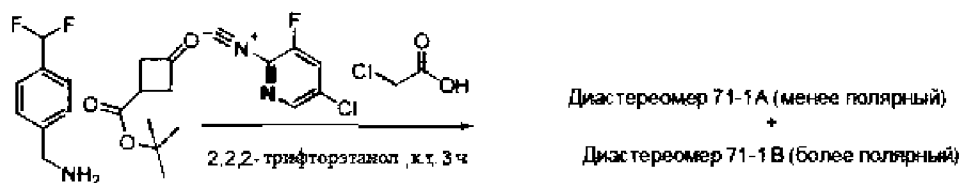
| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 858A         | M+H=446       | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,21 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (м, 3H), 7,33 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 5,37 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, <i>J</i> = 16,7, 4,1 Гц, 1H), 4,29 – 4,19 (м, 2H), 4,16 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 3,91 (д, <i>J</i> = 4,1 Гц, 1H), 2,57 (с, 1H), 1,27 (дд, <i>J</i> = 6,5, 4,1 Гц, 3H) |
| 858B         | M+H=446       | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,19 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,57 – 7,46 (м, 3H), 7,35 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 5,19 (с, 1H), 4,72 (д, <i>J</i> = 16,6 Гц, 1H), 4,28 – 4,13 (м, 3H), 3,79 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 3,00 (с, 1H), 1,24 (д, <i>J</i> = 6,6 Гц, 3H)                                                                   |

**[567]** Следующие ниже соединения были получены способами, аналогичными методике, описанной для энантиомеров 861A и 861B, и с использованием (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропаналя вместо оксетан-3-карбальдегида:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 858C         | M+H=446       | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,21 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (м, 3H), 7,35 (дд, <i>J</i> = 13,0, 8,0 Гц, 2H), 5,18 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 4,72 (дд, <i>J</i> = 16,7, 3,2 Гц, 1H), 4,24 (дд, <i>J</i> = 16,0, 6,2 Гц, 2H), 4,22 – 4,12 (м, 1H), 3,81 (д, <i>J</i> = 2,4 Гц, 1H), 2,28 (с, 1H), 1,27 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H). |
| 858D         | M+H=446       | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,21 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,58 – 7,48 (м, 3H), 7,33 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 5,37 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 4,71 (д, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 4,28 – 4,16 (м, 2H), 4,15 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 3,90 (д, <i>J</i> = 4,1 Гц, 1H), 2,76 (с, 1H), 1,27 (д, <i>J</i> = 6,5 Гц, 3H).                    |

Пример 63. Синтез *трет*-бутил-3-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)карбамоил)-3-(2-хлор-*N*-(4-(диформетил)бензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксилата (смесь

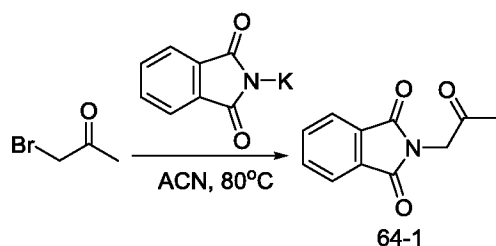
диастереомеров промежуточного соединения 71-1A и 71-1B)



**[568]** К раствору 4-(дифторметил)фенилметанамина (1,0 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (5,0 мл) прибавляли *tert*-бутил-3-оксоциклобутан-1-карбоксилат (1,1 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, к данной полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (1,0 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (0,66 г, 7,0 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали EA/HE с получением 800 мг (22%) диастереомера промежуточного соединения 71-1A (первый пик, менее полярный) и 1,0 г (28%) диастереомера промежуточного соединения 71-1B (второй пик, более полярный). НРМС (ЭС)  $m/z$  560 ( $M+H$ ) для обоих изомеров.

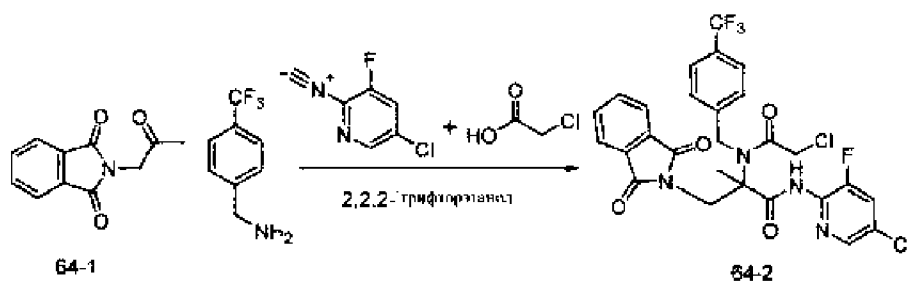
Пример 64. Синтез соединения 630

1. Синтез промежуточного соединения 64-1



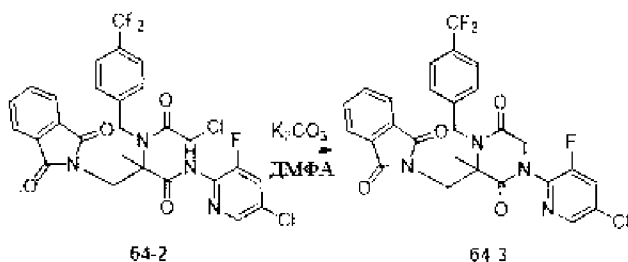
**[569]** К раствору 1-бромпропан-2-она (5 г, 36,5 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (50 мл) прибавляли 1,3-диоксоизоиндолин-2-ид калия (7,5 г, 40,5 ммоль, 1,11 экв.). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. и погасили водой (50 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя PE/EA (1/2) в качестве элюента, с получением 6,6 г 2-(2-оксopропил)изоиндолин-1,3-диона (Промежуточное соединение 64-1) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  204 ( $M+H$ ).

2. Синтез промежуточного соединения 64-2



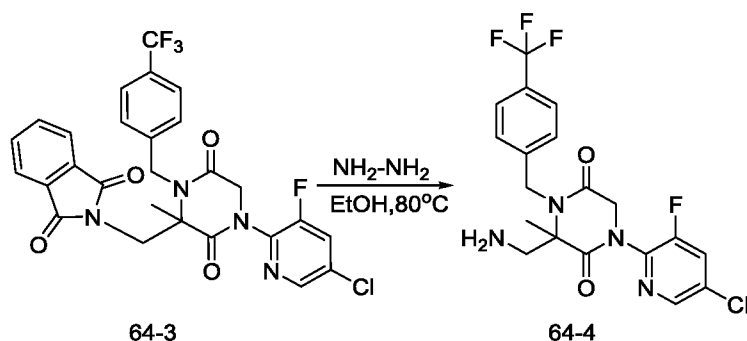
**[570]** К раствору 1-[4-(трифторметил)фенил]метанамина (1,7 г, 9,7 ммоль, 1,5 экв.) в трифторэтаноле (10,0 мл) прибавляли 2-(2-оксопропил)изоиндолин-1,3-дион (2,0 г, 9,6 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (1,0 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (899,4 мг, 9,5 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение ночи, концентрировали в вакууме и очищали колонкой C18, элюируя водой (0,5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ACN (1/5), с получением 750 мг *N*-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетамидо)-3-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)-2-метилпропанамида (Промежуточное соединение 64-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  611 (M+H).

### 3. Синтез промежуточного соединения 64-3

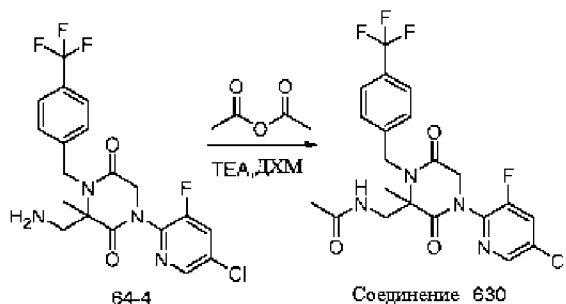


**[571]** К раствору *N*-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-*N*-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетамидо)-3-(1,3-диоксоизоиндол-2-ил)-2-метилпропанамида (700,0 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (7,0 мл) прибавляли карбонат калия (317,0 мг, 2,3 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп. и разбавляли водой (15 мл). Осадки собирали фильтрацией, дважды промывали водой (10 мл), сушили и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EtOAc (4:/) с получением 400 мг 2-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (Промежуточное соединение 64-3) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  575 (M+H).

### 4. Синтез промежуточного соединения 64-4



**[572]** К раствору 2-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (320,0 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (5,0 мл) прибавляли  $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (83,0 мг, 1,7 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. фильтровали для удаления твердых веществ, и концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг 3-(аминометил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Промежуточное соединение 64-4) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  445 ( $M+H$ ).  
5. Синтез соединения 630



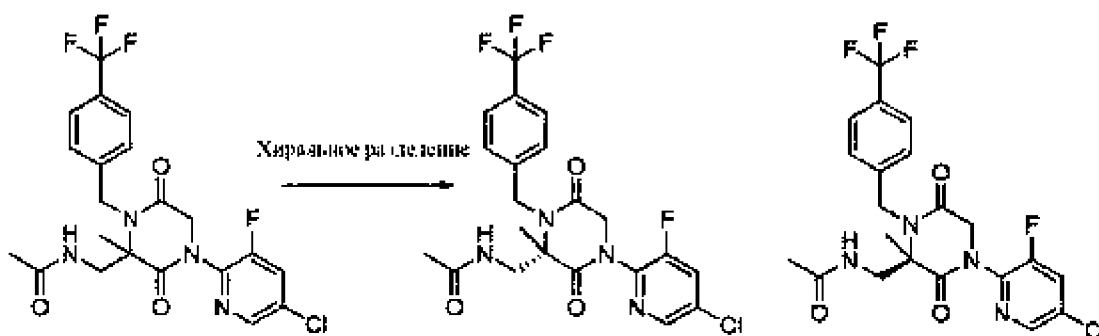
**[573]** К раствору 3-(аминометил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-метил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (200 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) прибавляли уксусный ангидрид (55 мг, 0,54 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (91 мг, 0,9 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30 \* 150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  + 0,1%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) и ACN (38% градиент до 60% в течение 9 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 140 мг *N*-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамида (Соединение 630) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР),  $m/z$  487 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,42 (д,  $J$  = 1,9 Гц, 1H), 7,94 (д,  $J$  = 9,1 Гц, 1H), 7,66 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 5,29 (д,  $J$  = 16,7 Гц, 1H), 4,83 – 4,75 (м, 1H), 4,58 – 4,44 (м,

2H), 3,96 (д, J = 14,0 Гц, 1H), 3,53 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 1,96 (д, J = 1,5 Гц, 3H), 1,58 – 1,51 (м, 3H).

**[574]** Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 861:

| Соединение № | НМРС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 631          | M+H=453       |

#### 6. Разделение энантиомеров соединения 630: Энантиомеры 630А и 630В



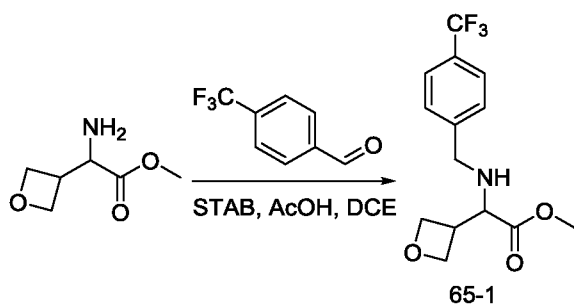
**[575]** Рацемическое соединение *N*-((4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-метил-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)метил)ацетамида (90 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях ((препаративная ВЭЖХ-009): Колонка, CHIRALPAK IE, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 30% EtOH в Hex (8 mM NH<sub>3</sub>.MeOH) в течение 15 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением 37 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 630А и 39 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 630В в виде белого твердого вещества.

**[576]** Характеристика энантиомера 630А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 487 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,29 – 8,20 (м, 2H), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 17,5 Гц, 2H), 3,81 (дд, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 3,37 (дд, J = 14,1, 5,4 Гц, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,33 мин (CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex (0,1% DEA): EtOH=70:30 при 1 мл/мин).

**[577]** Характеристика энантиомера 630В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 487 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,51 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,30 – 8,20 (м, 2H), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,07 (д, J = 16,9 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 4,46 (т, J = 17,5 Гц, 2H), 3,81 (дд, J = 14,1, 7,1 Гц, 1H), 3,44 – 3,33 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,71 мин (CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex (0,1%DEA): EtOH=70:30 при 1 мл/мин).

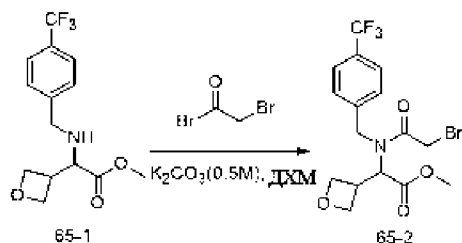
Пример 65. Синтез соединения 691

## 1. Синтез промежуточного соединения 65-1



**[578]** К раствору метил-2-амино-2-(оксетан-3-ил)ацетата (3,0 г, 20,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (60,0 мл) прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (3,6 г, 21 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин к данной смеси прибавляли AcOH (2,50 г, 41,631 ммоль, 2,01 экв.) и STAB (8,80 г, 41,521 ммоль, 2,01 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, доводили pH до 8 гидроксидом аммония (200 мл) и дважды экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали колонкой C18, элюируя водой (0,5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) /ACN (1:1), с получением 5,2 г метил-2-(оксетан-3-ил)-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетата (Промежуточное соединение 65-1) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  304 (M+H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 65-2

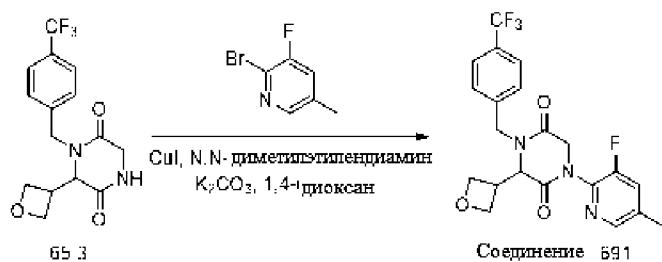


**[579]** К раствору метил-2-(оксетан-3-ил)-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетата (5,0 г, 16,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (100 мл) при 0 °С прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,5 М, 49 мл, 24,6 ммоль, 1,5 экв.) и бромацетилбромид (4,0 г, 19,8 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и дважды экстрагировали ДХМ (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 7,1 г метил-2-(2-бром-N-[[4-(трифторметил)фенил]метил]ацетамидо)-2-(оксетан-3-ил)ацетата (Промежуточное соединение 65-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  424 (M+H).

## 3. Синтез промежуточного соединения 65-3



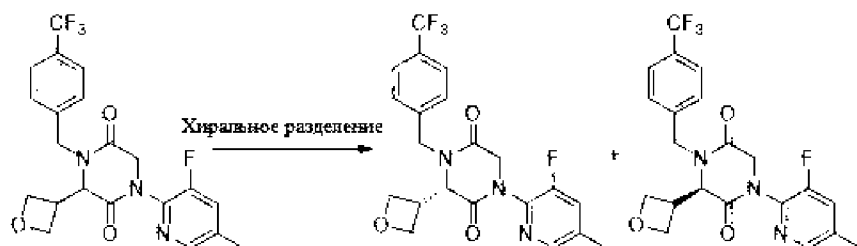
#### 4. Синтез соединения 691



**[581]** К раствору 6-(оксетан-3-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (120,0 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (4 мл) при комн. темп. прибавляли (2-аминоэтил)диметиламин (18,0 мг, 0,21 ммоль, 0,56 экв.), 2-бром-3-фтор-5-метилпиридин (102,1 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.), CuI (36,2 мг, 0,19 ммоль, 0,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150,0 мг, 1,1 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 115 °С в течение 2 ч в атмосфере азота, охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (10 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (10 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD., 5 мкм, 19 \* 150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (43% градиент 45% в течение 9 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 100 мг 1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 691) в виде желтого масла. HPMC (ЭС) m/z 438 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 10,5 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,00 (д, J = 16,1 Гц, 1H), 4,842-4,897 (м, 1H), 4,76 (д, J = 17,4

Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 3H), 4,55 – 4,39 (м, 3H), 3,78 (дт, J = 17,4, 8,4 Гц, 1H), 2,42 (д, J = 0,8 Гц, 3H).

#### 5. Разделение энантиомеров соединения 691: Энантиомеры 691А и 691В



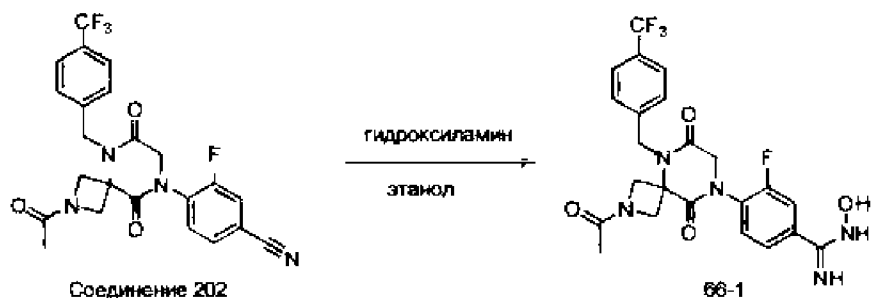
**[582]** Рацемическое соединение 1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона ( 80 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях ((Препаративная ВЭЖХ-009): Колонка, CHIRALPAK IE, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 40% EtOH в МТБЕ (8 мМ NH<sub>3</sub>.MeOH) в течение 19 мин; детектор, УФ 254 нм) с получением 25 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 691А и 17 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 691В в виде белых твердых веществ.

**[583]** Характеристика энантиомера 691А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 438 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 5,00 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,84-4,89 (м, 1H), 4,76 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 4,68 – 4,56 (м, 3H), 4,56 – 4,40 (м, 3H), 3,86 – 3,72 (м, 1H), 2,42 (с, 3H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,16 мин (CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; МtBE (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

**[584]** Характеристика энантиомера 691В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 438 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,60 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,00 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,84-4,89 (м, 1H), 4,76 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 3H), 4,55 – 4,40 (м, 3H), 3,86 – 3,72 (м, 1H), 2,42 (с, 3H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,76 мин (CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; МtBE (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

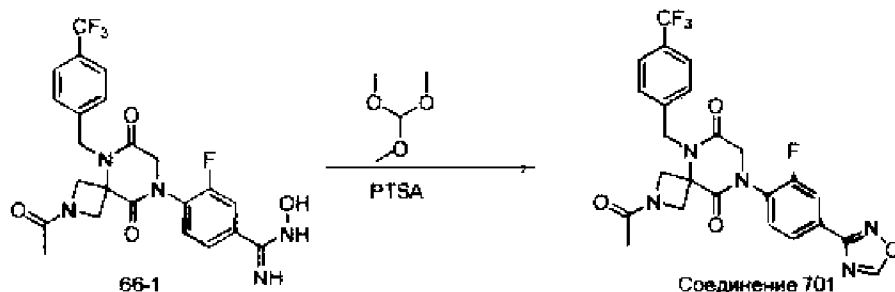
Пример 66. Синтез соединения 701

#### 1. Синтез промежуточного соединения 66-1



**[585]** К суспензии соединения 202 (3,0 г, 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20,0 мл) прибавляли гидроксиламин (2,0 мл, 50% масс. в воде). После перемешивания при комн. темп. в течение ночи, осадок собирали фильтрацией, промывали дополнительным количеством воды и сушили с получением 1,6 г (50%) 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фтор-N-гидроксibenзимидамида (Промежуточное соединение 66-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  508 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,87 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 7,78 – 7,71 (м, 2H), 7,60 (дт,  $J = 19,1, 8,2$  Гц, 5H), 5,97 (с, 2H), 5,03 (с, 2H), 4,56 (д,  $J = 9,9$  Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,38 (д,  $J = 9,7$  Гц, 1H), 4,28 (д,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 4,04 (д,  $J = 10,5$  Гц, 1H), 1,75 (с, 3H).

## 2. Синтез соединения 701



**[586]** К раствору 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фтор-N-гидроксibenзимидамида (100 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в триметоксиметане (1,0 мл) при комн. темп. прибавляли PTSA (3,39 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комн. темп., концентрировали досуха и растирали с ACN (5,0 мл). Твердое вещество собирали и сушили с получением 81 мг (79%) 2-ацетил-8-(2-фтор-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-5-(4-(трифторметил)бензил)-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (Соединение 701). НРМС (ЭС)  $m/z$  518,1 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J = 1,7$  Гц, 1H), 8,07 (дд,  $J = 16,1, 9,6$  Гц, 2H), 7,71 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,60 – 7,51 (м, 1H), 7,47 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,21 (д,  $J = 16,5$  Гц, 1H), 5,00 (д,  $J = 16,4$  Гц, 1H), 4,77 (д,  $J = 9,3$  Гц,

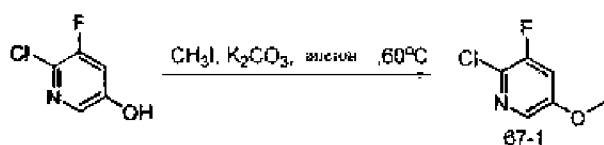
1H), 4,61 (д,  $J = 10,6$  Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,27 (дд,  $J = 20,0, 9,9$  Гц, 2H), 1,86 (д,  $J = 1,7$  Гц, 3H).

**[587]** Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 701:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 702          | M+H=532,0     |

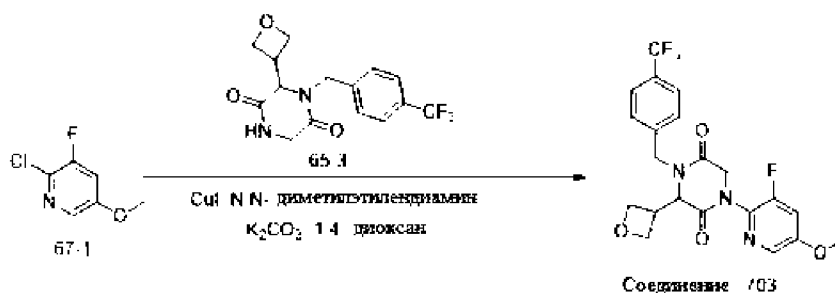
Пример 67. Синтез соединения 703

1. Синтез промежуточного соединения 67-1



**[588]** К раствору 6-хлор-5-фторпиридин-3-ола (500,0 мг, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли  $K_2CO_3$  (697,9 мг, 5,1 ммоль, 1,5 экв.) и иодметан (524,4 мг, 3,7 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , и концентрировали при пониженном давлении с получением 500 мг 2-хлор-3-фтор-5-метоксипиридина (Промежуточное соединение 67-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС) m/z 162 (M+H).

2. Синтез соединения 703



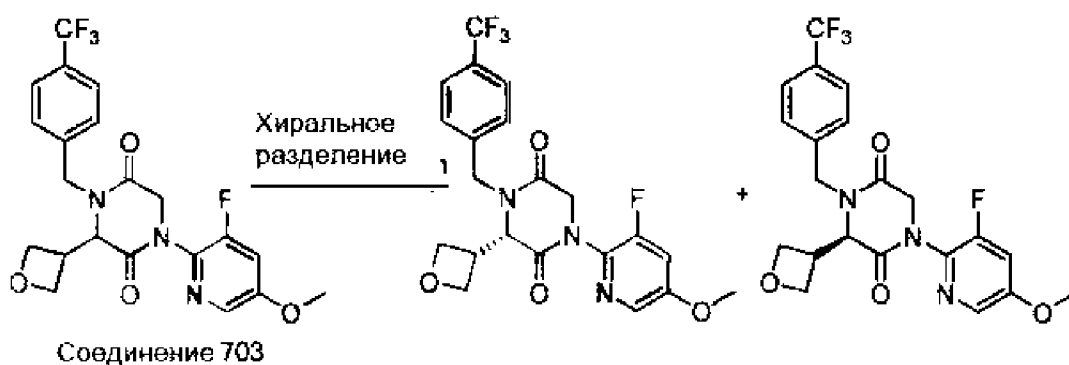
**[589]** К раствору 6-(оксетан-3-ил)-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (150,0 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (1,0 мл) при комн. темп. прибавляли иодид меди (I) (45,3 мг, 0,24 ммоль, 0,5 экв.), 2-хлор-3-фтор-5-метоксипиридин (112,2 мг, 0,7 ммоль, 1,5 экв.), (2-аминоэтил)диметиламин (22,6 мг, 0,26 ммоль, 0,56 экв.) и  $K_2CO_3$  (187,6 мг, 1,36 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 110 °С в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., отфильтровали твердые, разбавляли водой (10мл) и дважды экстрагировали ЕА (10 мл).

Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями ((SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep OBD C18, 30 \* 150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (0,05% ТФУ) и ACN (40% градиент до 48% в течение 9 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 100 мг 1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 703) в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС)  $m/z$  454 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,08 (д,  $J$  = 2,6 Гц, 1H), 7,69 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д,  $J$  = 8,1 Гц, 2H), 7,42 (дд,  $J$  = 10,9, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (д,  $J$  = 15,8 Гц, 1H), 4,83 – 4,69 (м, 2H), 4,69 – 4,35 (м, 6H), 3,93 (с, 3H), 3,86 – 3,69 (м, 1H).

**[590]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 703:

| Соединение № | HPMC (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 691          | M+H=438         |
| 711          | M+H=490         |
| 723          | M+H=416,1       |
| 736          | M+H=449         |
| 747          | M+H=457         |
| 758          | M+H=400         |
| 761          | M+H=418         |
| 769          | M+H=420         |
| 772          | M+H=438         |
| 775          | M+H=438         |

#### 5. Разделение энантиомеров соединения 703: Энантиомеры 703A и 703B



**[591]** Рацемическое соединение 1-(3-фтор-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(оксетан-3-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (80 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.)

очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (флэш-хроматография высокого давления Agela): Колонка, CHIRALPAK IC, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Нех:ДХМ=3:1 и EtOH (1/1 в течение 19 мин); детектор, УФ 254 нм) с получением 28 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 703А и 28 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 703В в виде белых твердых веществ.

**[592]** Характеристика энантиомера 703А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 454 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,08 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 11,0, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,82 (т, J = 7,0 Гц, 1H), 4,75 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,68 – 4,55 (м, 3H), 4,49 (дд, J = 12,6, 8,6 Гц, 2H), 4,47 – 4,36 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,79 (дк, J = 16,2, 7,8 Гц, 1H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,99 мин (CHIRALPAK IC-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; (Нех:ДХМ=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

**[593]** Характеристика энантиомера 703В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 454 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 8,08 (д, J = 2,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,42 (дд, J = 11,0, 2,6 Гц, 1H), 5,00 (д, J = 15,9 Гц, 1H), 4,85 – 4,68 (м, 2H), 4,68 – 4,55 (м, 3H), 4,54 – 4,32 (м, 3H), 3,93 (с, 3H), 3,79 (дк, J = 16,2, 7,8 Гц, 1H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,63 мин (CHIRALPAK IC-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; (Нех:ДХМ=3:1)(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

**[594]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 703А и 703В:

#### Условия разделения ВЭЖХ

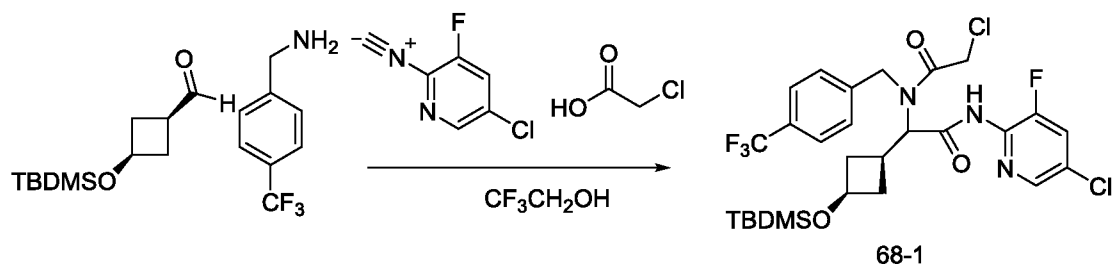
| Символ | УСЛОВИЯ ВЭЖХ                                                                    |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Q      | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин |
| U      | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=65:35 при 1 мл/мин |

| Энантиомер № | НПС (ЭС) m/z | Время удерживания (мин) | ВЭЖХ |
|--------------|--------------|-------------------------|------|
| 691A         | M+H=438      | 1,16                    | Q    |
| 691B         | M+H=438      | 2,76                    | Q    |
| 711A         | M+H=490      | 2,30                    | S    |
| 711B         | M+H=490      | 2,92                    | S    |
| 281A         | M+H=457      | 1,20                    | T    |

|      |         |      |   |
|------|---------|------|---|
| 281B | M+H=457 | 1,63 | T |
| 747A | M+H=457 | 0,79 | U |
| 747B | M+H=457 | 1,66 | U |
| 758A | M+H=400 | 2,43 | T |
| 758B | M+H=400 | 4,44 | T |
| 761A | M+H=418 | 1,41 | U |
| 761B | M+H=418 | 3,37 | U |
| 769A | M+H=420 | 1,56 | Q |
| 769B | M+H=420 | 4,19 | Q |
| 772A | M+H=438 | 1,23 | L |
| 772B | M+H=438 | 3,21 | L |
| 775A | M+H=438 | 1,32 | Q |
| 775B | M+H=438 | 3,32 | Q |

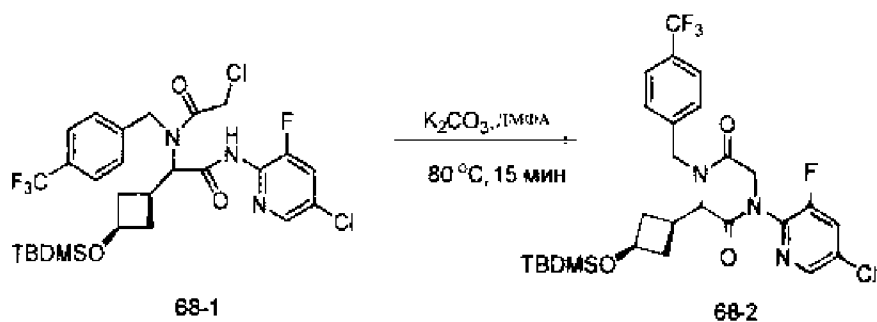
#### Пример 68. Синтез соединения 739

##### 1. Синтез промежуточного соединения 68-1



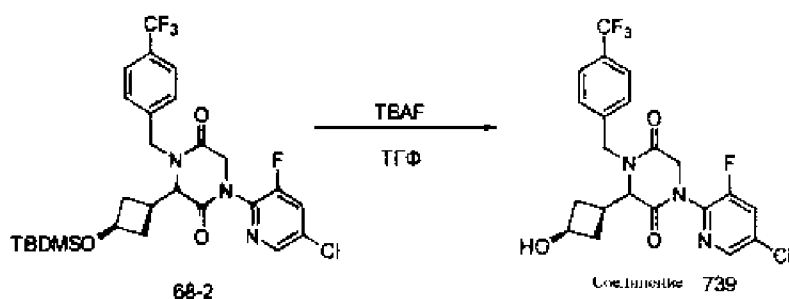
[595] Смесь (1*s*,3*s*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутан-1-(680 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) и (4-(трифторметил)фенил)метанамина (556 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (8,0 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. К данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (500 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлоруксусную кислоту (300 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, выпаривали, очищали 20% ЕА / Нех с получением 933 мг (47%) 2-((1*s*,3*s*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)ацетида (Промежуточное соединение 68-1). НРМС (ХИАД)  $m/z$  623,1 (M+H).

##### 2. Синтез промежуточного соединения 68-2



**[596]** К раствору 2-((1*s*,3*s*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамида)ацетамида (933 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли  $K_2CO_3$  (626 мг, 4,5 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 мин, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (100 мл), трижды промывали водой (50 мл) и один раз солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 760 мг (87%) 3-((1*s*,3*s*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Промежуточное соединение 68-2) в виде белой пены. НРМС (ХИАД)  $m/z$  586,1 ( $M+H$ ).

### 3. Синтез соединения 739



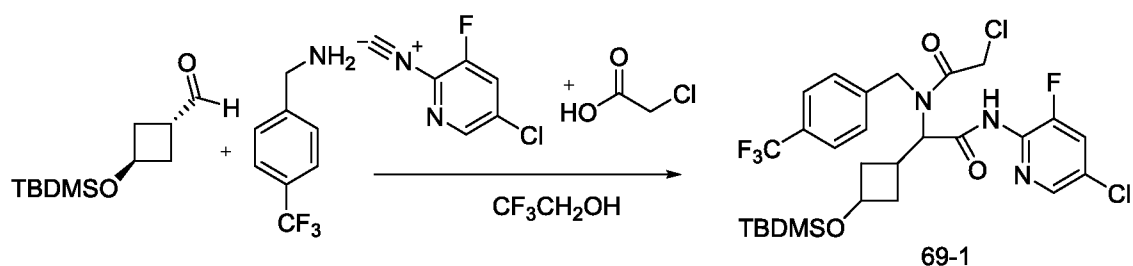
**[597]** К раствору 3-((1*s*,3*s*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (760 мг, 1,30 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли TBAF (2,59 мл 1,0 М в ТГФ, 2,59 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, погасили насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (30 мл) и разбавляли ДХМ (125 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали силикагелем, используя градиент от 0–100% ЕА / Нех с получением 420 мг (69%) 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-((1*s*,3*s*)-3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 739) в виде белой пены.



(НРМС (ХИАД)  $m/z$  472,0 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,49 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,26 (дд,  $J = 9,4, 2,1$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 5,10 – 5,01 (м, 2H), 4,75 (д,  $J = 17,0$  Гц, 1H), 4,37 (дд,  $J = 17,0, 13,5$  Гц, 2H), 4,05 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H), 3,92 – 3,81 (м, 1H), 2,35 – 2,14 (м, 3H), 1,76 (м, 2H).

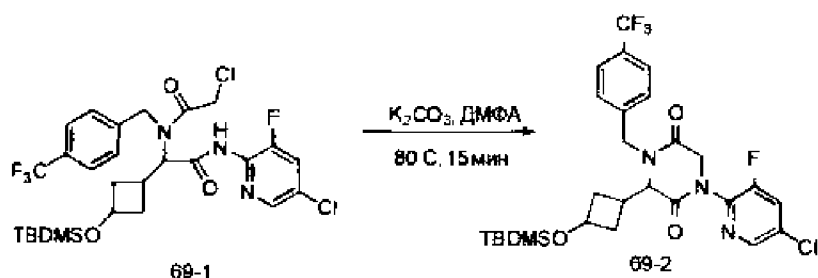
Пример 69. Синтез соединения 740

#### 1. Синтез промежуточного соединения 69-1



**[598]** Смесь (1*r*,3*r*)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутан-1-карбальдегида (680 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) и (4-(трифторметил)фенил)метанамина (556 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (8,0 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. К данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (500 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) и 2-хлоруксусную кислоту (300 мг, 3,17 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, выпаривали, очищали 20% ЕА / Нех с получением 1,2 г (59%) 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)ацетида (Промежуточное соединение 69-1; рацемическая смесь *цис* и *транс* изомера) в виде белой пены. НРМС (ХИАД)  $m/z$  623,1 (M+H).

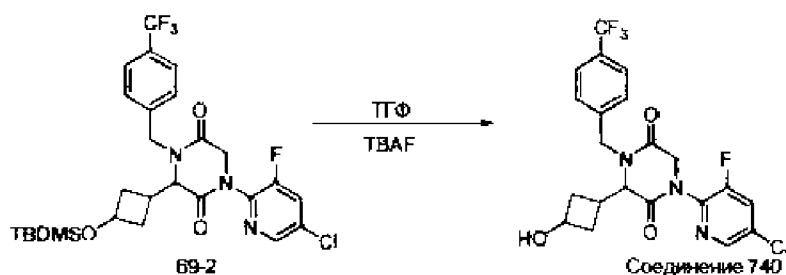
#### 2. Синтез промежуточного соединения 69-2



**[599]** К раствору 2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетида)ацетида (1,2 г, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (781 мг, 5,6 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 15 мин, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (100 мл), трижды промывали водой (50 мл) и один раз солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при

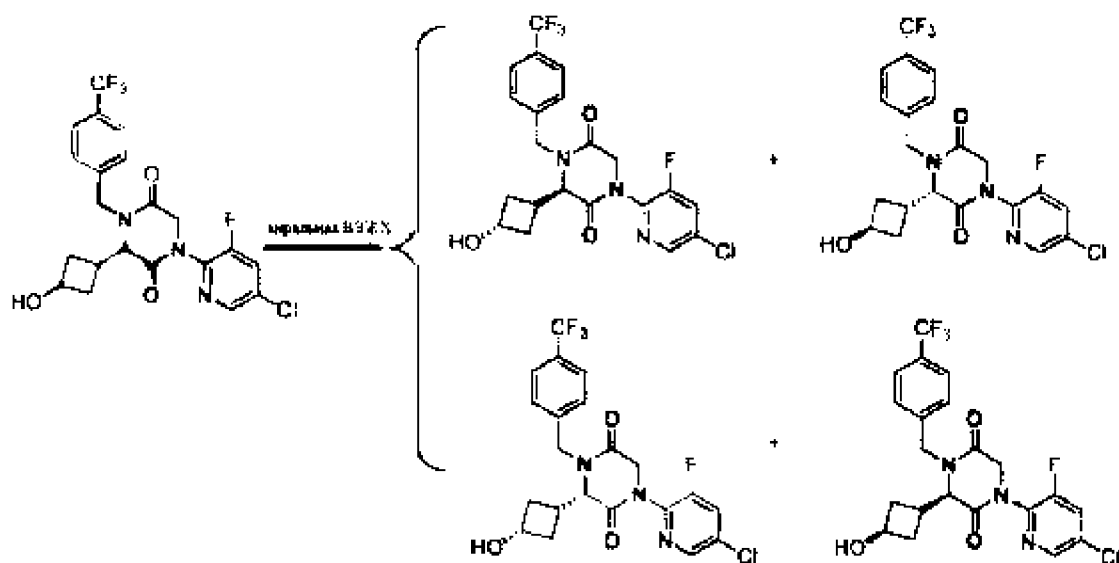
пониженном давлении с получением 988 мг (90%) 3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Промежуточное соединение 69-2; рацемическая смесь *цис* и *транс*-изомеров) в виде белой пены. НРМС (ХИАД)  $m/z$  586,1 (M+H).

### 3. Синтез соединения 740



**[600]** К раствору 3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутил)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (988 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) прибавляли TBAF (3,37 мл 1,0 М в ТГФ, 3,37 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, погасили насыщенным водным гидрокарбонатом натрия (30 мл) и разбавляли ДХМ (125 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (75 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали силикагелем, используя градиент от 0 % ЕА / Нех до 100% ЕА / Нех с получением 530 мг (66%) 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 740; 1:1 смесь *цис* и *транс*-изомеров) в виде белой пены. НРМС (ХИАД)  $m/z$  472,0 (M+H).

4. Разделение стереоизомеров соединения 740: Стереоизомеры 740А, 740В, 740С и 740D



**[601]** Стереизомеры 1-(4-хлор-2-фторфенил)-3-(3-гидроксициклобутил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (796 мг) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IG, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, гексан (8 мМ NH<sub>3</sub>/MeOH) и EtOH (выдержка 35% EtOH в течение 18 мин); детектор, УФ 254 нм/220 нм) с получением 150 мг стереоизомера 740С, 96 мг стереоизомера 740D и 250 мг смеси стереоизомера 740А и стереоизомера 740В, который дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ в следующих условиях; колонка CHIRALPAK IG 20 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, гексан (8 мМ NH<sub>3</sub>/MeOH) и EtOH (выдержка 35% EtOH в течение 18 мин); детектор, УФ 254 нм/220 нм)) с получением 63 мг стереоизомера 740В и 118 мг стереоизомера 740А в виде белых твердых веществ.

**[602]** Характеристика стереоизомера 740А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 472 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,12 – 5,00 (м, 2H), 4,74 (д, J = 17,0 Гц, 1H), 4,36 (дд, J = 16,3, 9,8 Гц, 2H), 4,04 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 3,86 (к, J = 6,6 Гц, 1H), 2,22 (дп, J = 17,1, 6,6 Гц, 3H), 1,73 (к, J = 9,4 Гц, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,85 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

**[603]** Характеристика стереоизомера 740В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 472 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,25 (дд, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,72 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,09 – 4,97 (м, 2H), 4,78 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 15,7 Гц, 1H), 4,35 (д, J = 17,1 Гц, 1H), 4,18 (т, J = 8,7 Гц, 2H), 2,95 (с, 1H), 2,23 (с, 2H), 1,87 (тд, J = 8,8, 4,4 Гц, 2). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,82

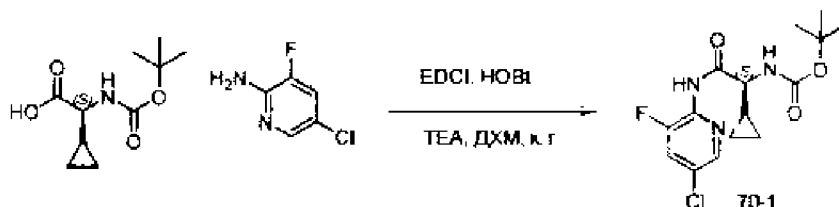
мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

**[604]** Характеристика стереоизомера 740C. ЖХ-МС (ИЭР),  $m/z$  472 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,24 (дд,  $J = 9,4, 2,1$  Гц, 1H), 7,73 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,51 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,11 – 5,00 (м, 2H), 4,74 (д,  $J = 16,9$  Гц, 1H), 4,36 (дд,  $J = 16,3, 10,0$  Гц, 2H), 4,04 (д,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 3,87 (п,  $J = 7,1$  Гц, 1H), 2,35 – 2,12 (м, 2H), 2,20 (с, 1H), 1,73 (к,  $J = 9,4$  Гц, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,56 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

**[605]** Характеристика стереоизомера 740D. ЖХ-МС (ИЭР),  $m/z$  472 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  8,47 (т,  $J = 1,9$  Гц, 1H), 8,25 (дт,  $J = 9,4, 1,8$  Гц, 1H), 7,72 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,49 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 5,09 – 4,97 (м, 2H), 4,78 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,49 (д,  $J = 15,7$  Гц, 1H), 4,35 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 2H), 2,95 (д,  $J = 9,3$  Гц, 1H), 2,28 – 2,17 (м, 2H), 1,94 – 1,80 (м, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,98 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрона; MtBE(0,1%DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

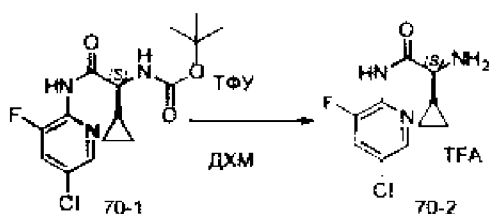
Пример 70. Синтез соединения 750

1. Синтез промежуточного соединения 70-1



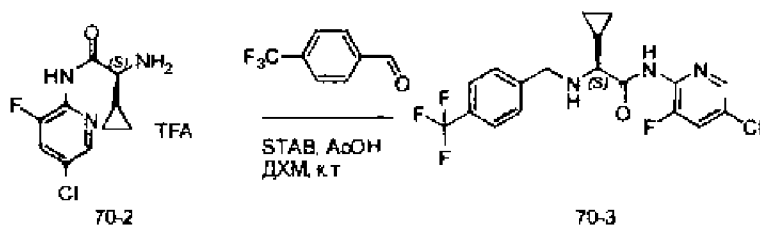
**[606]** К раствору (S)-2-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилуксусной кислоты (1,0 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (50,0 мл) прибавляли EDCI (1,8 г, 9,3 ммоль, 2,0 экв.), HOBT (0,63 г, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (1,3 мл, 9,3 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фторпиридин-2-амин (0,8 г, 5,6 ммоль, 1,2 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение в течение ночи, концентрировали досуха, разбавляли ЕА, промывали водой и солевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали силикагелем, используя ЕА/НЕ в качестве элюента, с получением 730 мг (46%) *tert*-бутил-(S)-2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)карбамата (Промежуточное соединение 70-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  344,1 ( $M+H$ ).

2. Синтез промежуточного соединения 70-2



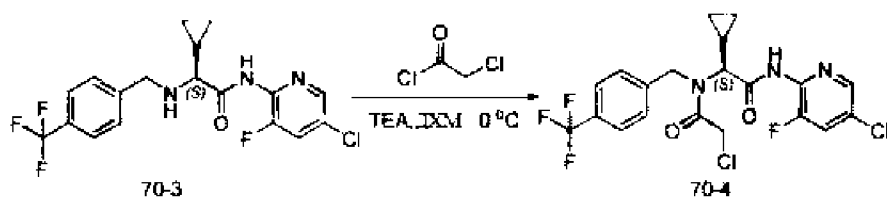
**[607]** К раствору *трет*-бутил-(*S*)-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)карбамата (560 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли ТФУ (2,0 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали досуха с получением 550 мг (98%) (*S*)-2-амино-*N*-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-циклопропилацетамида 2,2,2-трифторацетата (Промежуточное соединение 70-2). НРМС (ЭС)  $m/z$  244,0 ( $M+H$ ).

### 3. Синтез промежуточного соединения 70-3



**[608]** К раствору (*S*)-2-амино-*N*-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-циклопропилацетамида 2,2,2-трифторацетата (280 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли 4-(трифторметил)бензальдегид (177 мг, 1,0 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 5 мин к данной смеси прибавляли STAB (497 мг, 2,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь выдерживали в течение 4 ч при комн. темп., погасили добавлением HCl (1N) до тех пор, пока Ph достиг 1–2, перемешивали в течение 10 мин, подщелачивали рН 9–10 насыщ. раствором гидрокарбоната натрия и пять раз экстрагировали ДХМ. Объединенные органические экстракты сушили над  $MgSO_4$ , концентрировали и очищали силикагелем, используя градиент 20–100% EA/HE в качестве элюента, с получением 300 мг (95%) (*S*)-*N*-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-циклопропил-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетамида (Промежуточное соединение 70-3). НРМС (ЭС)  $m/z$  402 ( $M+H$ ).

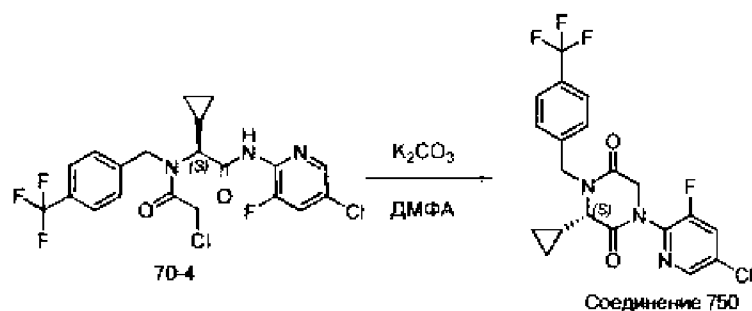
### 4. Синтез промежуточного соединения 70-4



[609] К раствору (S)-N-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-2-циклопропил-2-((4-(трифторметил)бензил)амино)ацетамида (300 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли 2-хлорацетилхлорид (110 мг, 1,0 ммоль, 1,3 экв.) и TEA (0,2 мл, 1,5 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, погасили насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и дважды экстрагировали ДХМ.

Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали с получением 350 мг (S)-2-хлор-N-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамида (Промежуточное соединение 70-4). НРМС (ЭС)  $m/z$  478 (M+H).

#### 5. Синтез соединения 750



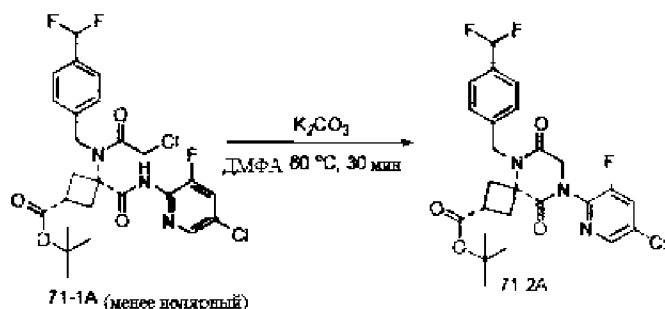
[610] К раствору (S)-2-хлор-N-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамида (350 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (204 мг, 1,5 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч, охлаждали, разбавляли ЕА, фильтровали через целит, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде оба с 0,1% муравьиной кислотой в течение 30 мин) с получением 34 мг (10% за две стадии) (S)-1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-циклопропил-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 750). НРМС (ЭС)  $m/z$  442 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (м, 3H), 7,34 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,18 (д,  $J = 15,6$  Гц, 1H), 4,59 (д,  $J = 17,0$  Гц, 1H), 4,45 – 4,29 (м, 2H), 3,25 (д,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 1,15 – 1,02 (м, 1H), 0,67 – 0,45 (м, 3H), 0,38 – 0,27 (м, 1H).

[611] Следующее соединение было получено методами, аналогичными методу, описанному для соединения 750:

| Соединение № | НМС (ЭС) m/z |
|--------------|--------------|
| 751          | M+H=392,0    |

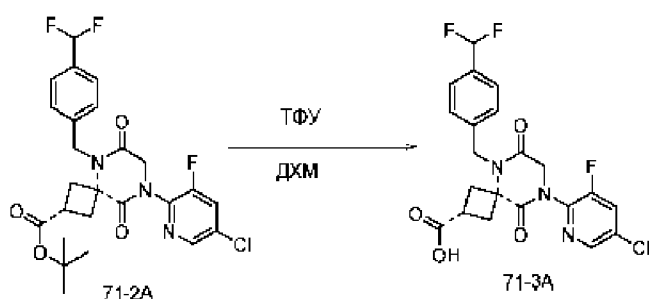
Пример 71. Синтез диастереомера 875А

1. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-2А



[612] К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-1А (800 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3,0 мл) при комн. темп. прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (397 мг, 2,9 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп., фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 40–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 510 мг, 68% диастереомера *трет*-бутил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(диформетил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспи́ро[3.5]нонан-2-карбоксилата (диастереомера промежуточного соединения 71-2А). НМС (ЭС) m/z 468 (M+H-tBu). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

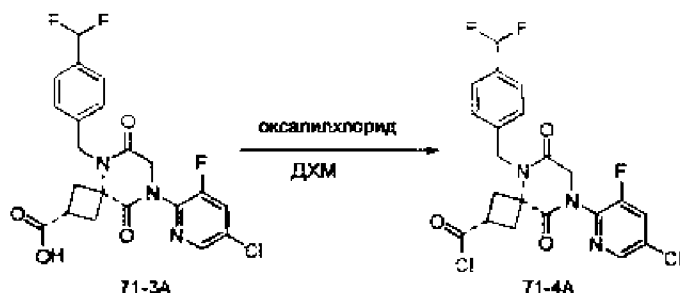
2. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-3А



[613] К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-2А (510 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь

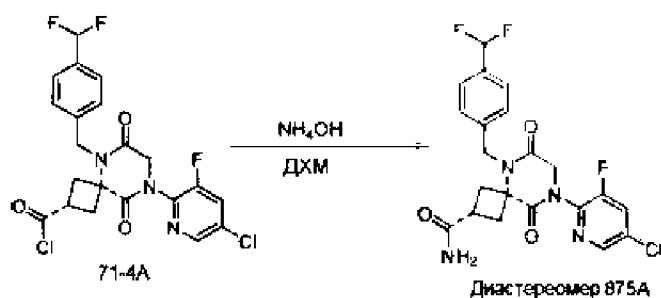
перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением соответствующей кислоты в виде диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоновой кислоты (диастереомера промежуточного соединения 71-3А), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### 3. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-4А



**[614]** К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-3А (455 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли оксалилхлорид (1,0 мл) и одну каплю ДМФА. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбонилхлорида (диастереомера промежуточного соединения 71-4А), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

### 4. Синтез диастереомера 875А



**[615]** К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-4А (472 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли гидроксид аммония (1,0 мл, 30% масс.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 121 мг (27% за три стадии) диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамид (Диастереомер 875А). НРМС (ЭС)  $m/z$  467 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 7,71 – 7,63 (д,  $J$  = 8,0 Гц,



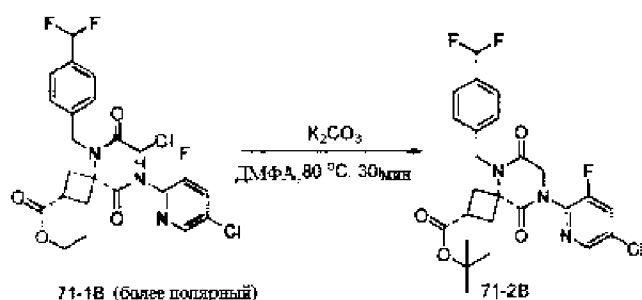
1H), 7,53 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,39 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,70 (т,  $J = 56,4$  Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,04 (п,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 2,90-2,76 (м, 4H), 2,01 (с, 3H).

**[616]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для диастереомера 875A:

| Диастереомер № | НРМС (ЭС)<br>m/z | $^1\text{H}$ ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 870A           | M+H=499          | (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ ) $\delta$ 8,36 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,71 – 7,59 (м, 3H), 7,45 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,47 (шир., 1H), 5,20 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,05 – 2,69 (м, 8H).                                                                                                      |
| 871A           | M+H=513          | (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ ) $\delta$ 8,37 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,71 – 7,61 (м, 3H), 7,43 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,41 – 3,27 (м, 1H), 2,92 (д, $J = 5,6$ Гц, 6H), 2,84 (д, $J = 8,9$ Гц, 4H).                                                               |
| 872A           | M+H=451          | (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ ) $\delta$ 8,36 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J = 9,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,26 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,03 (п, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,83 (т, $J = 7,3$ Гц, 4H).               |
| 873A           | M+H=465          | (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ ) $\delta$ 8,23 (с, 1H), 7,57 – 7,50 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 2,84 – 2,68 (м, 3H), 2,71 – 2,59 (м, 5H).                                                        |
| 874A           | M+H=479          | (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ ) $\delta$ 8,23 (д, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J = 8,9, 2,0$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,19 (п, $J = 8,7$ Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,78 (д, $J = 0,9$ Гц, 3H), 2,70 (д, $J = 8,8$ Гц, 4H). |
| 876A           | M+H=435,0        | (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ ) $\delta$ 8,23 (с, 1H), 7,53 (д, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,21 – 7,13 (м, 2H), 6,94 (т, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,30 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 2,97 – 2,84 (м, 1H), 2,79 – 2,63 (м, 4H).                                                        |

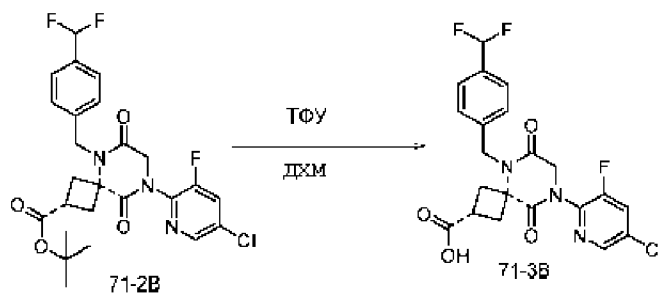
Пример 72. Синтез диастереомера 875B

1. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-2B



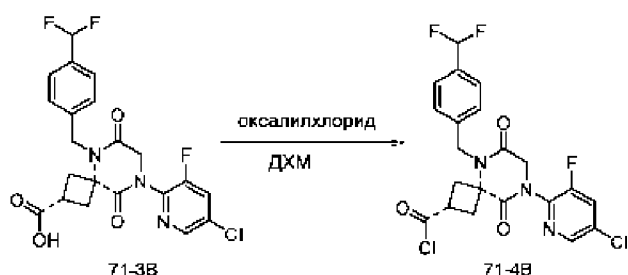
[617] К раствору диастереомера 71-2B промежуточного соединения (1000 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3,0 мл) при комн. темп. прибавляли  $K_2CO_3$  (497 мг, 3,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, охлаждали до комн. темп., фильтровали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 40–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 680 мг, 72% диастереомера *трет*-бутил-8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата (диастереомера промежуточного соединения 71-2B). НРМС (ЭС)  $m/z$  524 (M+H). В данном примере пунктирная связь --- указывает на то, что стереохимическая конфигурация исходного материала сохраняется в соединении продукта.

## 2. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-3B



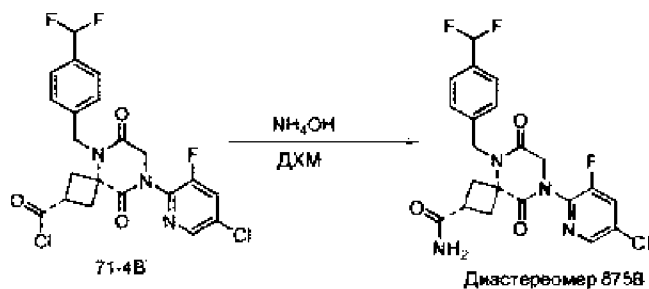
[618] К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-2B (680 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли ТФУ (1,0 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением соответствующей кислоты в виде диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоновой кислоты (диастереомера промежуточного соединения 71-3B), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

## 3. Синтез диастереомера промежуточного соединения 71-4B



**[619]** К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-3В (606 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли оксалилхлорид (1,0 мл) и одну каплю ДМФА. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением соответствующего хлорангидрида кислоты в виде диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбонилхлорида (диастереомера промежуточного соединения 71-4В), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### 4. Синтез диастереомера 875В



**[620]** К раствору диастереомера промежуточного соединения 71-4В (626 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) при комн. темп. прибавляли гидроксид аммония (1,5 мл, 30% масс.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм С18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 340 мг (57% за три стадии) диастереомера 8-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-5-(4-(дифторметил)бензил)-6,9-диоксо-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-карбоксамида (Диастереомер 875В). НРМС (ЭС)  $m/z$  467 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,36 (д,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 7,67 (дд,  $J = 9,0, 2,1$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 7,41 (д,  $J = 7,9$  Гц, 2H), 6,71 (т,  $J = 56,4$  Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,22 – 3,11 (м, 2H), 3,10 – 2,96 (м, 1H), 2,82 – 2,71 (м, 2H).

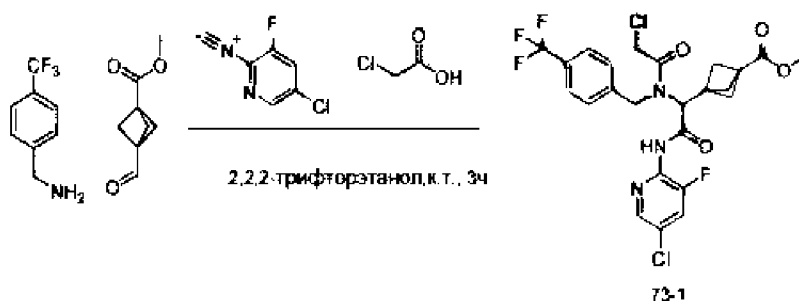
**[621]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для диастереомера 875В:

| Диастереомер<br>№ | HPMC (ЭС)<br>m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 870B              | M+H=499          | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,36 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 3H), 7,43 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 6,25 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,21 – 3,11 (м, 2H), 3,09 – 2,96 (м, 1H), 2,79 – 2,65 (м, 5H).                                                                                      |
| 871B              | M+H=513          | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,34 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,72 – 7,61 (м, 3H), 7,46 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 3,28 (дд, <i>J</i> = 13,8, 8,0 Гц, 2H), 3,00 (п, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 2,83 (шир., 6H), 2,65 – 2,54 (м, 2H).                                                    |
| 872B              | M+H=451          | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,23 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дт, <i>J</i> = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,14 (д, <i>J</i> = 8,2 Гц, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,82 (с, 2H), 4,41 (д, <i>J</i> = 1,1 Гц, 2H), 3,08 – 2,98 (м, 2H), 2,95 – 2,82 (м, 1H), 2,70 – 2,59 (м, 2H).  |
| 873B              | M+H=465          | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,35 (д, <i>J</i> = 1,9 Гц, 1H), 7,67 (дд, <i>J</i> = 9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 7,26 (д, <i>J</i> = 8,1 Гц, 2H), 6,20 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,18 – 3,08 (м, 2H), 3,04 – 2,90 (м, 1H), 2,79 – 2,66 (м, 5H).                                   |
| 874B              | M+H=479          | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,20 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,51 (дд, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,16 (д, <i>J</i> = 8,3 Гц, 2H), 4,85 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,18 – 3,07 (м, 2H), 2,90 – 2,76 (м, 1H), 2,76 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 2,53 – 2,42 (м, 2H).                     |
| 876B              | M+H=435,0        | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,35 (д, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 7,66 (дд, <i>J</i> = 8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,31 (дд, <i>J</i> = 8,2, 5,3 Гц, 2H), 7,10 (т, <i>J</i> = 8,5 Гц, 2H), 6,33 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,36 (с, 0H), 4,95 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 3,20 – 3,10 (м, 2H), 3,07 – 2,93 (м, 1H), 2,83 – 2,72 (м, 2H). |

| Диастереомер № | HPMC (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 877В           | M+H=485       | (400 МГц, метиленхлорид-d <sub>2</sub> ) δ 8,36 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,71 – 7,63 (м, 3H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,23 – 3,13 (м, 2H), 3,05 (кд, J = 10,3, 6,8 Гц, 1H), 2,81 – 2,70 (м, 2H). |

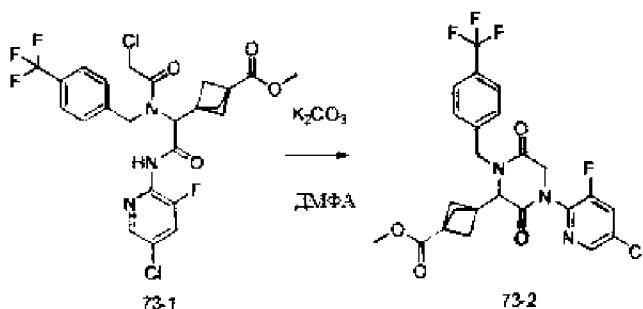
### Пример 73. Синтез соединения 784

#### 1. Синтез промежуточного соединения 73-1



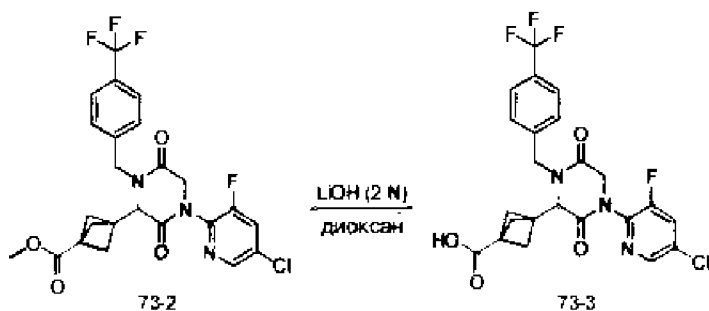
**[622]** К раствору (4-(трифторметил)фенил)метанамина (568 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (5,0 мл) прибавляли метил-3-формилбикакло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (500 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин, к данной полученной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (511 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (337 мг, 3,6 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали ЕА/НЕ с получением 1,8 г (99%) метил-3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-оксоэтил)бикакло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 73-1) в виде пены. HPMC (ЭС) m/z 562 (M+H).

#### 2. Синтез промежуточного соединения 73-2



**[623]** К раствору метил-3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,8 г, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (5,0 мл) при комн. темп. прибавляли  $K_2CO_3$  (0,9 г, 6,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 30 мин, разбавляли ЕА (20 мл), фильтровали и концентрировали. Остаток растирали с АСН с получением 1,2 г (71%) метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 73-2). НРМС (ЭС)  $m/z$  526,1 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ )  $\delta$  8,31 (д,  $J = 2,0$  Гц, 1H), 7,68 – 7,57 (м, 3H), 7,43 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,45 (д,  $J = 15,3$  Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,04 (с, 1H), 4,01 (д,  $J = 15,3$  Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 2,16 (с, 6H).

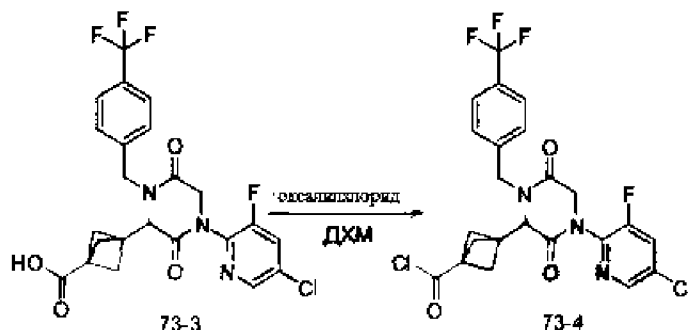
### 3. Синтез промежуточного соединения 73-3



**[624]** К раствору метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (1,2 г, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2,0 мл) при комн. темп. прибавляли LiOH (2,3 мл, 2 N, 4,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, подкисляли до pH 1–3 и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над  $MgSO_4$  и концентрировали с получением 1,16 г (99%) 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 73-3). НРМС (ЭС)  $m/z$  512 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,

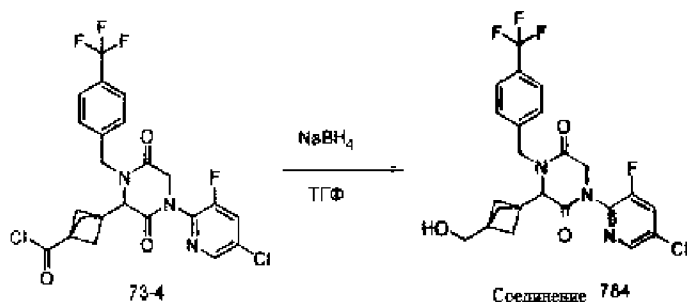
хлороформ-*d*)  $\delta$  8,23 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,59 – 7,48 (м, 3H), 7,31 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,43 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,97 (с, 1H), 3,89 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 2,14 (с, 6H).

#### 4. Синтез промежуточного соединения 73-4



**[625]** К раствору 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (6,0 мл) при комн. темп. прибавляли оксалилхлорид (0,5 мл) и одну каплю ДМФА. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и концентрировали с получением 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорида (Промежуточное соединение 73-4), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### 5. Синтез соединения 784

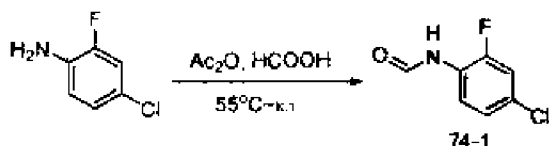


**[626]** К раствору 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонилхлорида (0,16 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6,0 мл) охлаждали до 0 °С прибавляли борогидрид натрия (12 мг, 0,31 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, подкисляли до pH 1–3 с помощью HCl (1 N) и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали обращенно-фазной ВЭЖХ (Phenomenex, димерная 5 мкм C18 150 x 21,2 мм, градиент 10–100% ацетонитрила в воде оба с 0,1% муравьиной кислотой в течение 25 мин) с получением 14 мг (18% за две стадии) 1-

(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 784). НРМС (ЭС)  $m/z$  498,1 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ- $d$ )  $\delta$  8,22 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 7,58 – 7,46 (м, 3H), 7,31 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,45 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,42 (к,  $J = 15,1$  Гц, 2H), 3,95 (с, 1H), 3,89 (д,  $J = 15,1$  Гц, 1H), 3,57 (д,  $J = 4,1$  Гц, 2H), 1,78 (с, 6H).

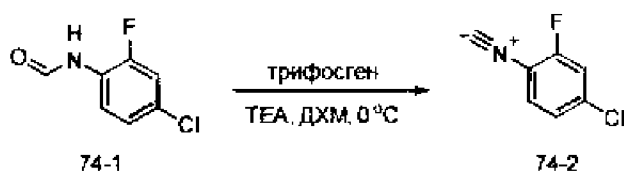
Пример 74. Синтез соединения 866

#### 1. Синтез промежуточного соединения 74-1



[627] Смесь  $\text{Ac}_2\text{O}$  (14 г, 137 ммоль, 4,0 экв.) и муравьиной кислоты (154 г, 154 ммоль, 4,5 экв.) перемешивали при 55 °С в течение 2 ч. К данной смеси, охлажденной до 0 °С, по каплям прибавляли 4-хлор-2-фторанилин (5 г, 34,4 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и растирали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением 5,3 г (84%) *N*-(4-хлор-2-фторфенил)формамида (Промежуточное соединение 74-1) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  174 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,23 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (т,  $J = 8,7$  Гц, 1H), 7,56 – 7,36 (м, 1H), 7,25 (ддд,  $J = 8,8, 2,4, 1,3$  Гц, 1H).

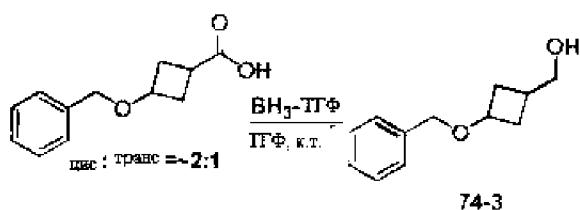
#### 2. Синтез промежуточного соединения 74-2



К перемешиваемому раствору *N*-(4-хлор-2-фторфенил)формамида (5,1 г, 29,4 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (9,0 г, 87,9 ммоль, 6 экв.) в ДХМ (100 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли трифосген (3,8 г, 12,6 ммоль, 0,43 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям в течение периода 10 мин. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, охлаждали до 0 °С, погасили MeOH, концентрировали при пониженном давлении и очищали силикагелем, используя PE/EA (10/1) в качестве элюента, с получением 13 г (27% чистоты) 4-хлор-2-фтор-1-изоцианобензола (Промежуточное соединение 74-2) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  156 (M+H).

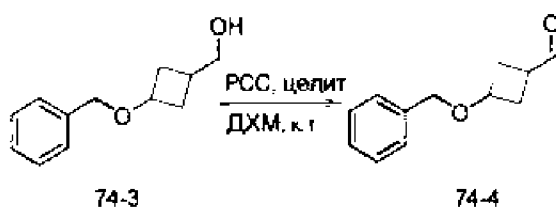
#### 3. Синтез промежуточного соединения 74-3





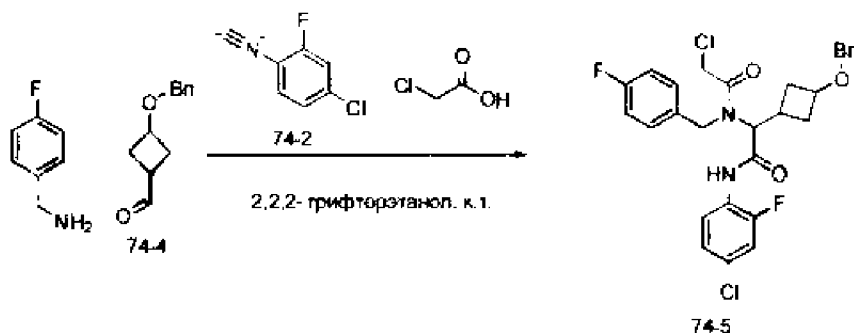
**[628]** К перемешиваемому раствору 3-(бензилокси)циклобутан-1-карбоновой кислоты (6,5 г, 31,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли  $\text{BH}_3\text{-THF}$  (1 М в ТГФ, 157,6 мл, 157,6 ммоль, 5,0 экв.) по каплям в течение периода 1 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, охлаждали до 0 °С, погасили  $\text{MeOH}$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,9 г (3-(бензилокси)циклобутил)метанола (Промежуточное соединение 74-3) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  193 (M+H).

#### 4. Синтез промежуточного соединения 74-4



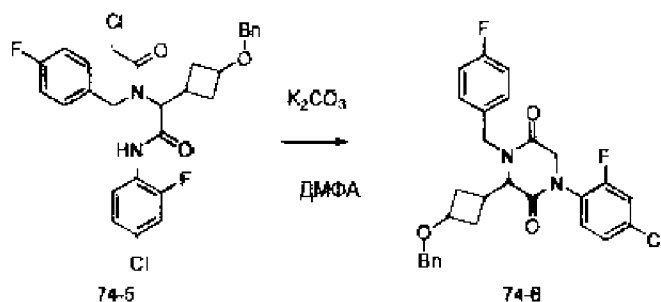
**[629]** К раствору PCC (11,4 г, 53,1 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (70 мл) прибавляли целит (13 г, 216,3 ммоль, 6,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 30 мин к данной смеси прибавляли (3-(бензилокси)циклобутил)метанол (6,8 г, 35,3 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли  $\text{Et}_2\text{O}$  (140 мл), отфильтровали твердое вещество и концентрировали при пониженном давлении с получением 6 г 3-(бензилокси)циклобутан-1-карбальдегида (Промежуточное соединение 74-4) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  191 (M+H).

#### 5. Синтез промежуточного соединения 74-5



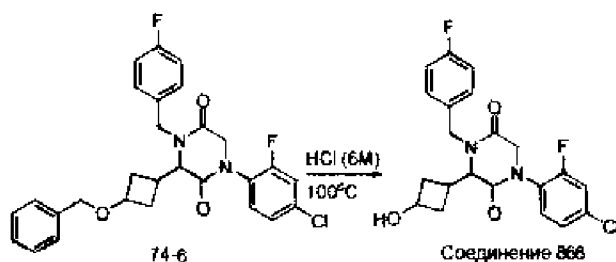
**[630]** К раствору 4-фторфенилметанамина (441 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (10,0 мл) прибавляли 3-(бензилокси)циклобутан-1-карбальдегид (673 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной полученной смеси прибавляли 4-хлор-2-фтор-1-изоцианобензол (1,85 г, 27% чистый, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (331 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали EA/PE (1/6) с получением 1,1 г 2-(3-(бензилокси)циклобутил)-*N*-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-хлор-*N*-(4-фторбензил)ацетамидо)ацетамида (Промежуточное соединение 74-5) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  562 ( $M+H$ ).

6. Синтез промежуточного соединения 74-6



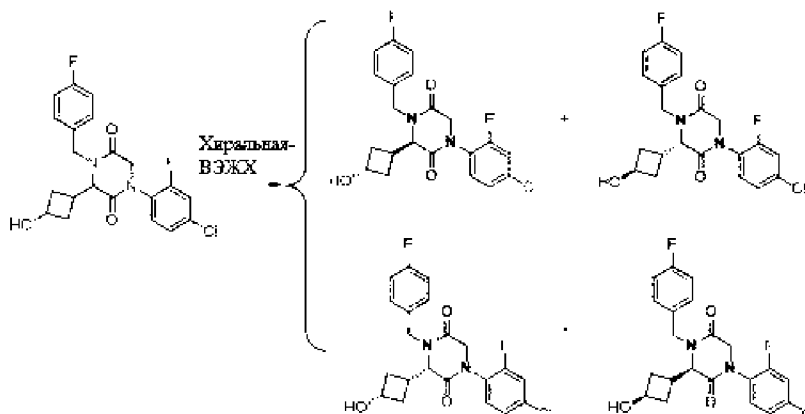
**[631]** К раствору 2-(3-(бензилокси)циклобутил)-*N*-(4-хлор-2-фторфенил)-2-(2-хлор-*N*-(4-фторбензил)ацетамидо)ацетамида (1,1 г, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15,0 мл) при комн. темп. прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (555 мг, 4,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, разбавляли водой (30 мл) и дважды экстрагировали EA (30 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 1 г 3-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)пиперазин-2,5-диона (Промежуточное соединение 74-6). НРМС (ЭС)  $m/z$  511 ( $M+H$ ).

7. Синтез соединения 866



**[632]** Раствор 3-(3-(бензилокси)циклобутил)-1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)пиперазин-2,5-диона (700 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (6 N, 15 мл) перемешивали при 100 °С в течение ночи, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой, доводили pH до 9 гидрокарбонатом натрия и дважды экстрагировали EA (20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (SHIMADZU (ВЭЖХ-01)): Колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19 \* 150 мм; подвижная фаза, вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (25% градиент до 50% в течение 8 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 230 мг 1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 866). HPMC (ЭС) m/z 421 (M+H).

8. Разделение стереоизомеров соединения 866: Стереоизомеры 866A, 866B, 866C и 866D



**[633]** Стереоизомеры 1-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(4-фторбензил)-3-(3-гидроксициклобутил)пиперазин-2,5-диона (230 мг, 0,55 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IF, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, MTBE (10 mM NH<sub>3</sub>/MeOH) и EtOH (выдержка 5% EtOH в течение 13 мин); детектор, УФ 254 нм/220 нм) с получением 86 мг стереоизомера 866A, 23 мг стереоизомер 866D и 100 мг смеси стереоизомера 866B и стереоизомера 866C, которую дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ в следующих условиях; колонка CHIRALPAK IG 20 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, MTBE (10 mM NH<sub>3</sub>/MeOH) и EtOH (выдержка 30% EtOH в течение 10 мин); детектор, УФ 254 нм/220 нм) с получением 68 мг стереоизомера 866B и 18 мг стереоизомера 866C в виде белых твердых веществ.

**[634]** Характеристика стереоизомера 866A. ЖХ-МС (ИЭР),  $m/z$  421 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,65 – 7,50 (м, 2H), 7,44 – 7,32 (м, 3H), 7,22 (т,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 5,13 – 4,98 (м, 2H), 4,72 (д,  $J = 17,0$  Гц, 1H), 4,21 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J = 17,0$  Гц, 1H), 3,89 (д,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,75 (с, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,90 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон;  $MeBE(0,1\%DEA):EtOH=70:30$  при 1 мл/мин).

**[635]** Характеристика стереоизомера 866B. ЖХ-МС (ИЭР),  $m/z$  421 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,66 – 7,50 (м, 2H), 7,44 – 7,32 (м, 3H), 7,22 (т,  $J = 8,8$  Гц, 2H), 5,09 (д,  $J = 6,5$  Гц, 1H), 5,03 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,21 (д,  $J = 15,1$  Гц, 1H), 4,09 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 3,89 (д,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,27 – 2,17 (м, 3H), 1,74 (с, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,5 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон;  $MeBE(0,1\%DEA):EtOH=70:30$  при 1 мл/мин).

**[636]** Характеристика стереоизомера 866C. ЖХ-МС (ИЭР),  $m/z$  421 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,65 – 7,49 (м, 2H), 7,44 – 7,29 (м, 3H), 7,27 – 7,13 (м, 2H), 5,06 – 4,94 (м, 2H), 4,77 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,08 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,00 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 2,94 (дк,  $J = 9,2, 4,7, 2,8$  Гц, 1H), 2,23 (кд,  $J = 8,0, 6,6, 4,7$  Гц, 2H), 1,88 (тд,  $J = 8,8, 4,5$  Гц, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,89 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон;  $MeBE(0,1\%DEA):EtOH=70:30$  при 1 мл/мин).

**[637]** Характеристика стереоизомера 866D. ЖХ-МС (ИЭР),  $m/z$  421 ( $M+H$ ).  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,65 – 7,50 (м, 2H), 7,44 – 7,29 (м, 3H), 7,27 – 7,14 (м, 2H), 5,07 – 4,94 (м, 2H), 4,77 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,32 (д,  $J = 15,2$  Гц, 1H), 4,18 (д,  $J = 4,8$  Гц, 1H), 4,08 (д,  $J = 17,1$  Гц, 1H), 4,00 (д,  $J = 8,9$  Гц, 1H), 2,95 (к,  $J = 7,2$  Гц, 1H), 2,23 (кд,  $J = 8,2, 6,6, 4,5$  Гц, 2H), 1,87 (ддд,  $J = 13,0, 8,9, 4,2$  Гц, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,86 мин (CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон;  $MeBE(0,1\%DEA):EtOH=70:30$  при 1 мл/мин).

**[638]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для стереоизомеров 866A, 866B, 866C и 866D:

| Номер | УСЛОВИЯ ВЭЖХ                                                                       |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Q     | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; $MeBE(0,1\%DEA):EtOH=50:50$ при 1 мл/мин |
| V     | CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; $MeBE(0,1\%DEA):EtOH=70:30$ при 1 мл/мин |
| W     | CHIRALPAK IG-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; $MeBE(0,1\%DEA):EtOH=60:40$ при 1 мл/мин |

| Соединение<br>№ | HPMC (ЭС)<br>m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 889A            | M+H=530,0        | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,44 (с, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 7,46 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 5,37 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 4,74 – 4,39 (м, 2H), 4,21 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 3,94 (дд, <i>J</i> = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 3,74 (п, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 3,24 – 3,19 (м, 3H), 2,56 – 2,23 (м, 3H), 1,91 (к, <i>J</i> = 10,2 Гц, 2H).               |
| 889B            | M+H=530,0        | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,44 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 7,68 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 7,45 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 5,36 (д, <i>J</i> = 15,6 Гц, 1H), 4,69 – 4,45 (м, 2H), 4,25 (д, <i>J</i> = 15,7 Гц, 1H), 3,99 – 3,89 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,05 (г, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 2,38 – 2,09 (м, 4H).                                                       |
| 890A            | M+H=436,1        | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,34 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,63 (дд, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,36 – 7,25 (м, 2H), 7,16 – 7,05 (м, 2H), 5,28 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 1H), 4,69 – 4,42 (м, 2H), 4,13 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 1H), 3,97 – 3,84 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,11 – 2,95 (м, 1H), 2,36 – 2,23 (м, 2H), 2,23 – 2,07 (м, 2H).                                                                |
| 890B            | M+H=436,0        | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,33 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,63 (дд, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 7,10 (т, <i>J</i> = 8,7 Гц, 2H), 5,28 (д, <i>J</i> = 15,1 Гц, 1H), 4,65 – 4,43 (м, 2H), 4,12 (д, <i>J</i> = 15,1 Гц, 1H), 3,93 (д, <i>J</i> = 7,7 Гц, 1H), 3,73 (тт, <i>J</i> = 7,9, 6,4 Гц, 1H), 3,21 (с, 3H), 2,51 – 2,33 (м, 2H), 2,36 – 2,23 (м, 1H), 1,96 – 1,82 (м, 2H). |
| 891A            | M+H=468,1        | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,34 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,41 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 6,71 (т, <i>J</i> = 56,4 Гц, 1H), 5,36 (д, <i>J</i> = 15,5 Гц, 1H), 4,66 – 4,46 (м, 2H), 4,22 (д, <i>J</i> = 15,4 Гц, 1H), 3,98 – 3,85 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,12 – 2,92 (м, 1H), 2,54 – 2,07 (м, 4H).                           |
| 891B            | M+H=468,1        | (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,34 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,64 (дд, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,56 (д, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 7,41 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 6,71 (т, <i>J</i> = 56,4 Гц, 1H),                                                                                                                                                                                                 |

| Соединение<br>№ | HPMC (ЭС)<br>m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                  | 5,36 (д, $J = 15,5$ Гц, 1H), 4,66 – 4,46 (м, 2H), 4,22 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 3,98 – 3,85 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,12 – 2,92 (м, 1H), 2,54 – 2,07 (м, 4H).                                                                                                                                                                                                            |
| 740A            | M+H=472          | (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,12 – 5,00 (м, 2H), 4,74 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J = 16,3, 9,8$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,86 (к, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2,43 – 2,12 (м, 3H), 1,73 (к, $J = 9,4$ Гц, 2H).                   |
| 740B            | M+H=472          | (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,09 – 4,97 (м, 2H), 4,78 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,18 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,26-2,28 (м, 2H), 1,87 (тд, $J = 8,8, 4,4$ Гц, 2H). |
| 740C            | M+H=472          | (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,47 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,24 (дд, $J = 9,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,51 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,11 – 5,00 (м, 2H), 4,74 (д, $J = 16,9$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J = 16,3, 10,0$ Гц, 2H), 4,04 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,87 (п, $J = 7,1$ Гц, 1H), 2,37 – 2,04 (м, 3H), 1,73 (к, $J = 9,4$ Гц, 2H).                  |
| 740D            | M+H=472          | (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,47 (т, $J = 1,9$ Гц, 1H), 8,25 (дт, $J = 9,4, 1,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H), 5,09 – 4,97 (м, 2H), 4,78 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 15,7$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J = 17,1$ Гц, 1H), 4,24 – 4,12 (м, 2H), 2,95 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2,28 – 2,17 (м, 2H), 1,94 – 1,80 (м, 2H).          |
| 892A            | M+H=422          | (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 9,1, 2,2$ Гц, 1H), 7,42 – 7,30 (м, 2H), 7,17 – 7,04 (м, 2H), 5,20 (д, $J = 15,2$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,25 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,01 (дд, $J = 26,0, 6,9$ Гц, 2H), 2,50 – 2,26 (м, $J = 6,5$ Гц, 3H), 1,87 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H).      |

| Соединение<br>№ | HPMC (ЭС)<br>m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 892B            | M+H=422          | (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,40 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, <i>J</i> = 9,2, 2,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 2H), 7,18 – 7,04 (м, 2H), 5,16 (д, <i>J</i> = 15,3 Гц, 1H), 4,73 (д, <i>J</i> = 17,3 Гц, 1H), 4,49 (д, <i>J</i> = 17,3 Гц, 1H), 4,39 – 4,24 (м, 2H), 4,03 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 3,19 – 3,00 (м, 1H), 2,38 (dtt, <i>J</i> = 13,3, 6,6, 3,1 Гц, 2H), 2,15 – 1,96 (м, 2H).                                                  |
| 892C            | M+H=422          | (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,39 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, <i>J</i> = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 7,37 (дд, <i>J</i> = 8,7, 5,3 Гц, 2H), 7,12 (т, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 5,20 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 1H), 4,74 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 4,47 (д, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 4,25 (д, <i>J</i> = 15,1 Гц, 1H), 4,09 – 3,92 (м, 2H), 2,39 (dh, <i>J</i> = 14,1, 7,4, 6,9 Гц, 3H), 1,94 – 1,80 (м, 2H).                                         |
| 892D            | M+H=422          | (300 МГц, метанол- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,40 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,94 (дд, <i>J</i> = 9,2, 2,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,31 (м, 2H), 7,18 – 7,05 (м, 2H), 5,16 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 1H), 4,73 (д, <i>J</i> = 17,3 Гц, 1H), 4,49 (д, <i>J</i> = 17,3 Гц, 1H), 4,39 – 4,24 (м, 2H), 4,03 (д, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 3,08 (дк, <i>J</i> = 15,5, 8,3, 7,7 Гц, 1H), 2,39 (дтт, <i>J</i> = 12,3, 6,0, 3,3 Гц, 2H), 2,05 (дтт, <i>J</i> = 13,1, 8,9, 4,1 Гц, 2H). |
| 893A            | M+H=438          | (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,26 (дд, <i>J</i> = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 5,09 (д, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 4,99 (д, <i>J</i> = 15,2 Гц, 1H), 4,73 (д, <i>J</i> = 17,0 Гц, 1H), 4,29 (дд, <i>J</i> = 23,0, 16,1 Гц, 2H), 3,98 (д, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 3,86 (д, <i>J</i> = 6,7 Гц, 1H), 2,21 (дд, <i>J</i> = 15,7, 9,6 Гц, 3H), 1,79 – 1,67 (м, 2H).    |
| 893B            | M+H=438          | (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,26 (дд, <i>J</i> = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,48 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 5,07 – 4,90 (м, 2H), 4,77 (д, <i>J</i> = 17,1 Гц, 1H), 4,35 (дд, <i>J</i> = 16,3, 8,1 Гц, 2H), 4,19 (к, <i>J</i> = 5,9 Гц, 1H), 4,10 (д, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 3,06 – 2,81 (м, 1H), 2,22 (дт, <i>J</i> = 12,3, 6,6 Гц, 2H), 1,94 – 1,77 (м, 2H).                                                      |
| 893C            | M+H=438          | (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| Соединение<br>№ | HPMC (ЭС)<br>m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 |                  | (дд, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,49 – 7,39 (м, 2H), 7,33 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,09 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,86 (к, $J = 7,0$ Гц, 1H), 2,32 – 2,12 (м, 3H), 1,72 (к, $J = 9,0$ Гц, 2H).                                                                                      |
| 893D            | M+H=438          | (300 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,48 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J = 9,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 2H), 7,36 – 7,27 (м, 2H), 5,03 (д, $J = 5,1$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J = 15,4$ Гц, 1H), 4,77 (д, $J = 17,0$ Гц, 1H), 4,35 (дд, $J = 16,3, 8,1$ Гц, 2H), 4,23 – 4,15 (м, 1H), 4,10 (д, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2,96 (д, $J = 22,1$ Гц, 1H), 2,22 (дт, $J = 12,3, 6,5$ Гц, 2H), 1,86 (тд, $J = 11,9, 11,2, 4,2$ Гц, 2H). |
| 894A            | M+H=418          | (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 5,25 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,10-3,95 (м, 1H), 3,91 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 2,50 – 2,35 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,88 (т, $J = 8,7$ Гц, 2H).                                                                           |
| 894B            | M+H=418          | (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 9,2, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 5,22 (д, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,72 (д, $J = 17,3$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J = 17,3$ Гц, 1H), 4,36 – 4,18 (м, 2H), 3,97 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,09 (к, $J = 7,9$ Гц, 1H), 2,43-2,35 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,16 – 1,95 (м, 2H).                                                                                   |
| 894C            | M+H=418          | (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 5,25 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 17,2$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,03 (т, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,91 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 2,49-2,29 (м, 6H), 1,86 (д, $J = 8,6$ Гц, 2H).                                                                                  |
| 894D            | M+H=418          | (300 МГц, метанол- $d_4$ ) $\delta$ 8,39 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,93 (дд, $J = 9,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,20 (с, 4H), 5,22 (д, $J = 15,1$                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

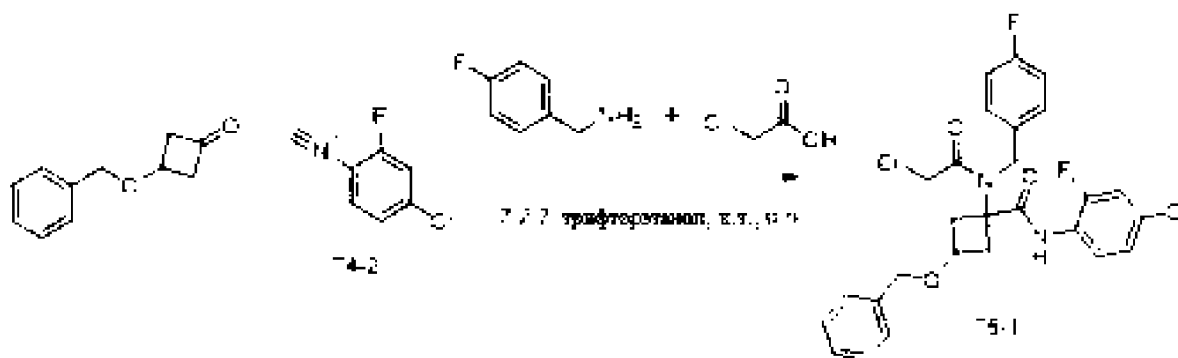


| Соединение № | НПС (ЭС) m/z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                            |
|--------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|              |              | Гц, 1H), 4,72 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,36 – 4,18 (м, 2H), 3,97 (д, J = 8,7 Гц, 1H), 3,09 (г, J = 8,3 Гц, 1H), 2,37 (дт, J = 13,5, 6,8 Гц, 5H), 2,16 – 1,93 (м, 2H). |

| СОЕДИНЕНИЕ № | ВРЕМЯ | УСЛОВИЯ ВЭЖХ |
|--------------|-------|--------------|
| 740A         | 0,85  | W            |
| 740B         | 0,82  | W            |
| 740C         | 1,56  | W            |
| 740D         | 2,98  | W            |
| 892A         | 0,95  | Q            |
| 892B         | 0,98  | Q            |
| 892C         | 1,49  | Q            |
| 892D         | 1,88  | Q            |
| 893A         | 1,37  | T            |
| 893B         | 1,40  | T            |
| 893C         | 2,00  | T            |
| 893D         | 2,80  | T            |
| 894A         | 2,73  | V            |
| 894B         | 3,86  | V            |
| 894C         | 1,16  | V            |
| 894D         | 1,17  | V            |

Пример 75. Синтез соединения 867

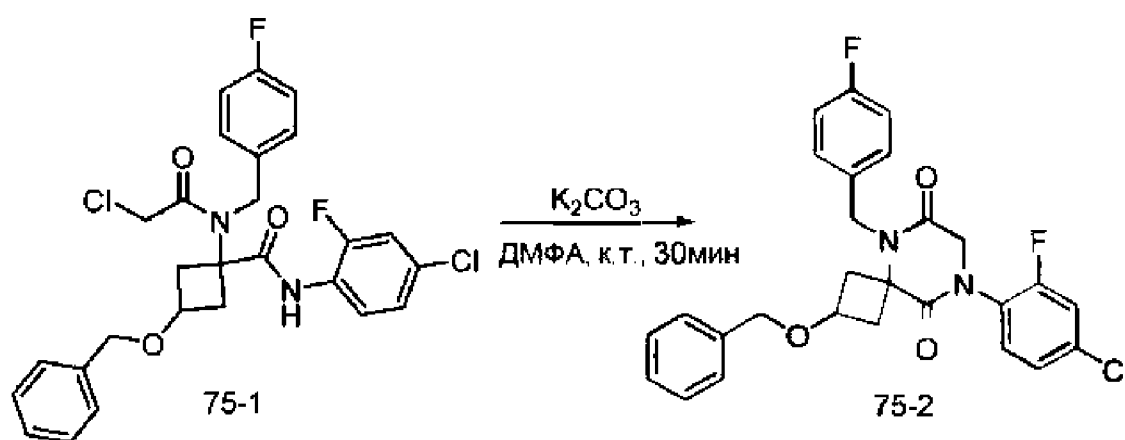
1. Синтез промежуточного соединения 75-1



[639] К раствору 4-фторфенилметанамина (355 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.) в 2,2,2-трифторэтанол (10,0 мл) прибавляли 3-(бензилокси)циклобутан-1-он (500 мг, 2,8

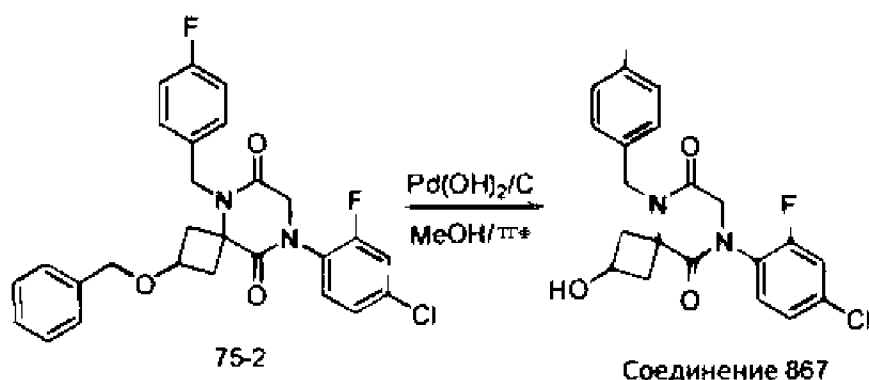
ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной полученной смеси прибавляли 4-хлор-2-фтор-1-изоцианобензол (1,5 г, неочищенная смесь) и хлоруксусную кислоту (266 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле, элюировали ЕА/РЕ (1/5) с получением 1,1 г (21%) 3-(бензилокси)-*N*-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(2-хлор-*N*-(4-фторбензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксамида (Промежуточное соединение 75-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  533 (M+H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 75-2



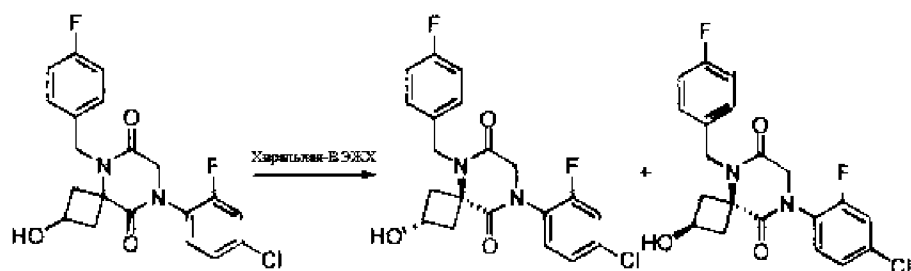
**[640]** К раствору 3-(бензилокси)-*N*-(4-хлор-2-фторфенил)-1-(2-хлор-*N*-(4-фторбензил)ацетамидо)циклобутан-1-карбоксамида (546 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (8,0 мл) прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (285 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали ЕА (60 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 550 мг 2-(бензилокси)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (Промежуточное соединение 75-2). НРМС (ЭС)  $m/z$  497 (M+H).

## 3. Синтез соединения 867



**[641]** К перемешиваемому раствору 2-(бензилокси)-8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (660 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (7 мл) и ТГФ (7 мл) прибавляли Pd(OH)<sub>2</sub>/C (132 мг) порциями. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч атмосфера водорода (баллон), отфильтровывали твердое вещество, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (SHIMADZU) Колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 30 \* 150 мм; подвижная фаза, вода (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (25% градиент до 50% в течение 8 мин); детектор УФ 254 нм) с получением 150 мг (27%) 8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (Соединение 867). НРМС (ЭС) m/z 407 (M+H).

4. Разделение диастереомеров соединения 867: Диастереомеры 867А и 867В



**[642]** Рацемическое соединение 8-(4-хлор-2-фторфенил)-5-(4-фторбензил)-2-гидрокси-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-6,9-диона (150 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: Колонка, CHIRALPAK IF-3, 2 \* 25 мм, 5 мкм; подвижная фаза, Hex (8 mM, NH<sub>3</sub> в MeOH ) и EtOH (60/40); детектор, УФ 254 нм) с получением 89 мг первого элюируемого пика (Диастереомер 867А) и 31 мг второго элюируемого пика (Диастереомер 867В) в виде белых твердых веществ

**[643]** Характеристика диастереомера 867А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 407 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,67 – 7,50 (м, 2H), 7,40 (ддд, J = 8,6, 2,3, 1,0 Гц,

1H), 7,29 (дд,  $J = 8,6, 5,5$  Гц, 2H), 7,19 (т,  $J = 8,9$  Гц, 2H), 5,30 (д,  $J = 6,2$  Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,09 (к,  $J = 7,3$  Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,75 – 2,55 (м, 1H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,79 мин (CHIRALPAK IF-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; HEX (0,1% DEA): EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

**[644]** Характеристика диастереомера 867B. ЖХ-МС (ИЭР),  $m/z$  407 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,66 – 7,54 (м, 2H), 7,46 – 7,37 (м, 1H), 7,31 – 7,13 (м, 4H), 5,32 (д,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 3,93 (к,  $J = 6,8$  Гц, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,31 (д,  $J = 9,7$  Гц, 2H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 2,66 мин (CHIRALPAK IF-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; HEX (0,1% DEA): EtOH=60:40 при 1 мл/мин).

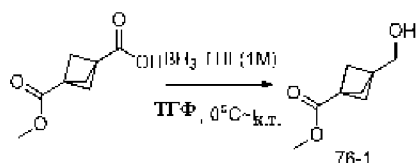
**[645]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для диастереомеров 867A и 867B:

| Соединение<br>№ | HPMC (ЭС)<br>$m/z$ | $^1\text{H}$ ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 764             | M+H=408,0          | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- $d_2$ ) $\delta$ 8,28 – 8,20 (м, 1H), 7,60 – 7,50 (м, 1H), 7,20 – 7,11 (м, 2H), 7,03 – 6,93 (м, 2H), 4,83 (с, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,42 (д, $J = 9,1$ Гц, 2H), 4,29 – 4,04 (м, 1,5H), 3,22 (с, 0,3H), 2,91 (ддд, $J = 10,1, 7,0, 3,0$ Гц, 1H), 2,86 – 2,72 (м, 1H), 2,60 (дд, $J = 14,9, 3,8$ Гц, 1H), 2,31 (ддд, $J = 10,0, 6,8, 3,0$ Гц, 1H), 0,83 (с, 0H). |
| 764A            | M+H=408,0          | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,53 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 9,5, 2,1$ Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (м, 2H), 7,22 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 5,38 (д, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,93 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,04 – 3,91 (м, 1H), 2,88 – 2,78 (м, 2H), 2,40 – 2,31 (м, 2H).                                                                                                               |
| 764B            | M+H=408,0          | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 8,53 (д, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J = 9,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J = 8,5, 5,5$ Гц, 2H), 7,22 (т, $J = 8,8$ Гц, 2H), 4,87 (с, 2H), 4,54 (с, 2H), 4,18 – 4,06 (м, 1H), 3,61 (с, 1H), 2,81 – 2,70 (м, 2H), 2,69 – 2,58 (м, 2H).                                                                                                                |

| Соединение<br>№ | HPMC (ЭС)<br>m/Z | <sup>1</sup> H ЯМР                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 868A            | M+H=404,0        | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,21 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 7,52 (дд, <i>J</i> = 9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,05 (к, <i>J</i> = 8,1 Гц, 4H), 4,79 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,23 – 4,11 (м, 1H), 2,92 – 2,82 (м, 2H), 2,36 – 2,25 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,91 (с, 1H).                                                             |
| 868B            | M+H=404,0        | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид- <i>d</i> <sub>2</sub> ) δ 8,23 (д, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,54 (дд, <i>J</i> = 8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,11 – 6,98 (м, 4H), 4,72 (с, 2H), 4,40 (с, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,21 (д, <i>J</i> = 9,7 Гц, 1H), 2,84 – 2,73 (м, 2H), 2,56 (дд, <i>J</i> = 14,8, 3,8 Гц, 2H), 2,24 (с, 3H).                                          |
| 869A            | M-H=422          | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,49 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, <i>J</i> = 9,5, 2,1 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (м, 2H), 7,32 – 7,22 (м, 2H), 5,35 (д, <i>J</i> = 6,2 Гц, 1H), 4,85 (с, 2H), 4,52 (с, 2H), 4,08 (п, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 2,78 – 2,65 (м, 2H), 2,65 – 2,53 (м, 2H).                                            |
| 869B            | M+H=424          | <sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,50 (д, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, <i>J</i> = 9,5, 2,2 Гц, 1H), 7,47 – 7,38 (м, 2H), 7,24 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 5,36 (д, <i>J</i> = 7,1 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,94 (к, <i>J</i> = 6,9 Гц, 1H), 2,79 (т, <i>J</i> = 9,7 Гц, 2H), 2,31 (дд, <i>J</i> = 11,3, 8,1 Гц, 2H). |

#### Пример 76. Синтез соединения 838

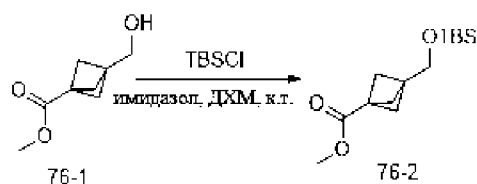
##### 1. Синтез промежуточного соединения 76-1



**[646]** К раствору метил-3-(метоксикарбонил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (23,0 г, 135,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (400,0 мл) при 0 °С прибавляли  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (1 М/ТГФ, 162 мл, 162 ммоль, 1,2 экв.) по каплям в течение периода 1 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, охлаждали до 0 °С, погасили  $\text{MeOH}$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 21 г (99%) метил-3-

(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 76-1) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  157 (M+H).

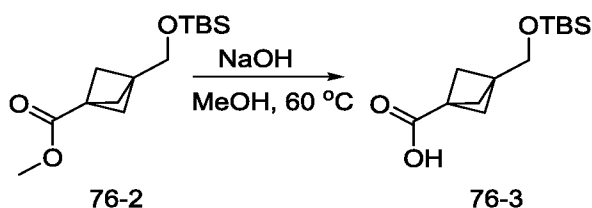
## 2. Синтез промежуточного соединения 76-2



M

**[647]** К перемешиваемому раствору метил-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (15,0 г, 96,0 ммоль, 1,0 экв.) и имидазола (18,0 г, 264,4 ммоль, 2,75 экв.) в ДХМ (300,0 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли TBSCl (19,0 г, 126,1 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и фильтровали через пробку целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в ЕА (300 мл) и добавляли воду (300 мл) в смесь. Водный слой экстрагировали ЕА (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя РЕ/ЕА (20/1) в качестве элюента, с получением 28 г (86%) метил-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 76-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  271 (M+H).

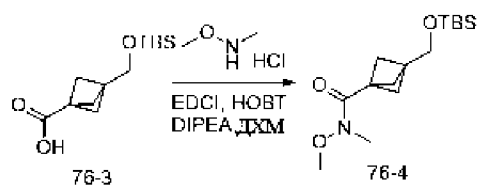
## 3. Синтез промежуточного соединения 76-3



**[648]** К раствору метил-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (28,0 г, 103,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (250,0 мл) прибавляли NaOH (4,6 г, 115,0 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч, охлаждали до комн. темп., подкисляли до pH 4 с помощью HCl (4 N/вода), концентрировали при пониженном давлении, к данной смеси добавляли воду (300 мл) и дважды экстрагировали ЕА (300 мл). Объединенный органический слой дважды промывали солевым раствором (300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 24 г (90%) 3-(((трет-

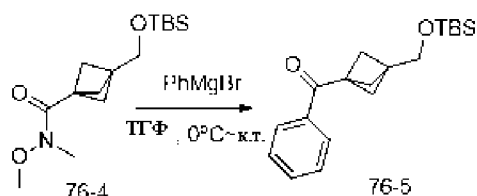
бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 76-3) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  257 (M+H).

#### 4. Синтез промежуточного соединения 76-4



**[649]** К раствору 3-(((*т*рет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (24,0 г, 93,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (400,0 мл) EDCI (23,3 г, 121,7 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли HOBT (2,4 г, 17,8 ммоль, 0,19 экв.), DIEA (38,7 г, 299,5 ммоль, 3,2 экв.) и *N*,*O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (18,0 г, 184,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, один раз промывали насыщенным раствором карбоната натрия (300 мл) и дважды солевым раствором (300 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 28 г (90% чистоты) 3-(((*т*рет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-метокси-*N*-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (Промежуточное соединение 76-4) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  300 (M+H).

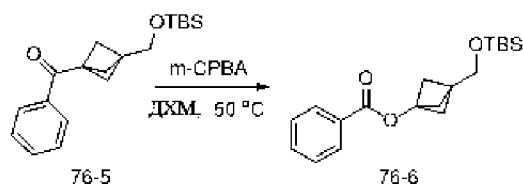
#### 5. Синтез промежуточного соединения 76-5



**[650]** К раствору 3-(((*т*рет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-*N*-метокси-*N*-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (28,0 г, 93,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (280,0 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли фенилмагнибромид (3 М. 38 мл, 114 ммоль, 1,22 экв.) по каплям в течение периода 30 мин в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, охлажденному до 0 °С, погасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл), и дважды экстрагировали ЕА (400 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (400 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЕА (10/1), с получением 17 г (57%) (3-(((*т*рет-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-

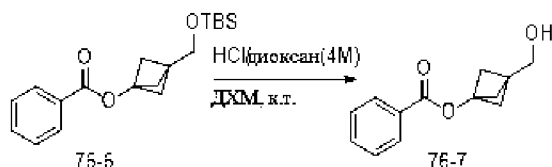
ил)(фенил)метанона (Промежуточное соединение 76-5) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  317 (M+H).

#### 6. Синтез промежуточного соединения 76-6



[651] К раствору 3-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)(фенил)метанона (17,0 г, 53,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (340,0 мл) прибавляли м-ХПБК (24,0 г, 118,2 ммоль, 2,2 экв., 85% чистоты). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 дней, охлаждали до 0 °С, погасили насыщенным раствором  $\text{NaHSO}_3$  (200 мл) и дважды экстрагировали ЕА (200 мл). Объединенные органические слои промывали один раз насыщенным раствором карбоната натрия (200 мл) и дважды соевым раствором (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 18 г (90% чистота, 90%) 3-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (Промежуточное соединение 76-6) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  333 (M+H).

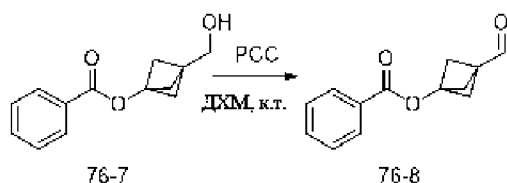
#### 7. Синтез промежуточного соединения 76-7



[652] К раствору 3-(((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (18,0 г, 54,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (180,0 мл) прибавляли HCl (4 N/диоксан, 45 мл, 180 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (200 мл) и дважды экстрагировали ЕА (200 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (200 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЕА (3/1), с получением 6,2 г (52%) 3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (Промежуточное соединение 76-7) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  219 (M+H).

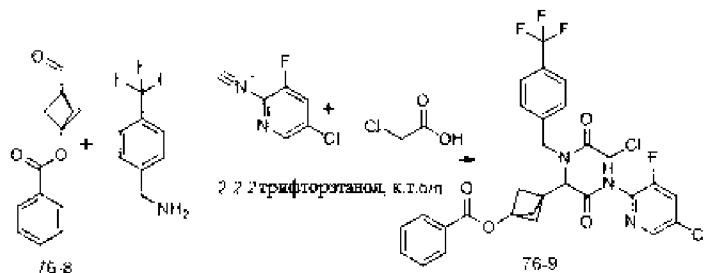
#### 8. Синтез промежуточного соединения 76-8





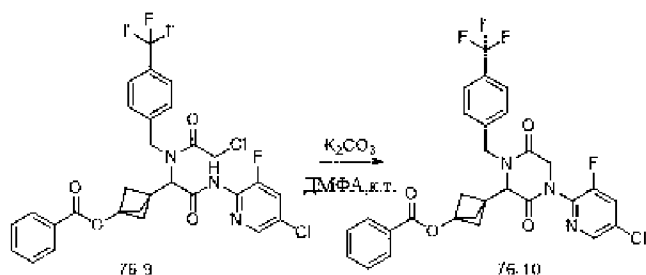
**[653]** К раствору 3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (6,2 г, 28,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (60,0 мл) при комн. темп. порциями прибавляли РСС (7,35 г, 34,1 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли эфиром (120 мл), перемешивали в течение 20 мин, отфильтровывали твердое вещество, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/ЕА (10/1) с получением 2,7 г (65% чистота) 3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (Промежуточное соединение 76-8) в виде желтого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  217 (M+H).

#### 9. Синтез промежуточного соединения 76-9



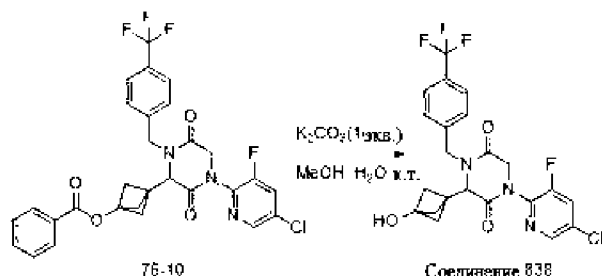
**[654]** К раствору 4-(трифторметил)фенилметанамина (221,5 мг, 1,3 ммоль, 1,1 экв.) в трифторэтанол (5,0 мл) прибавляли 3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоат (420 мг, 1,3 ммоль, 1,1 экв., ~65% чистота). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (180 мг, 1,15 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (119,5 мг, 1,3 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали РЕ/EtOAc (5:1) с получением 640 мг (89%) 3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-N-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (Промежуточное соединение 76-9) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  624 (M+H).

#### 10. Синтез промежуточного соединения 76-10



**[655]** К раствору 3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (640 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10,0 мл) прибавляли карбонат калия (283 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин, разбавляли водой (20 мл) и дважды экстрагировали ЕА (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 600 мг (99%) 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (Промежуточное соединение 76-10) в виде коричневого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  588 ( $M+H$ ).

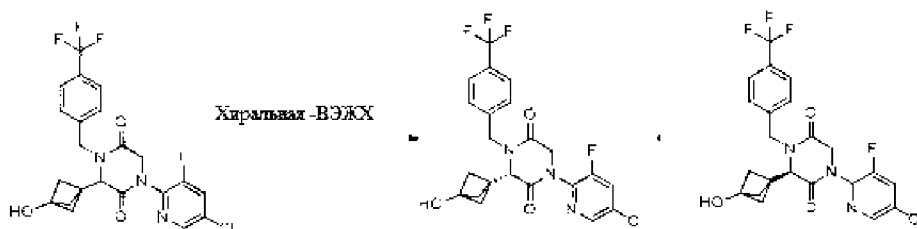
#### 11. Синтез соединения 838



**[656]** К раствору 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3,6-диоксо-1-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-илбензоата (450 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH и воды (5/1, 12 мл) прибавляли карбонат калия (105,8 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали ОФ-ВЭЖХ, используя следующие условия: Колонка XBridge Prep OBD C18 3 \* 15 см, 5 мкм; подвижная фаза ацетонитрил в воде (10 mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) градиент от 45 до 75% в течение 8 мин; детектор, УФ 254 нм с получением 190 мг 1-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (Соединение 838) в виде белого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  484 ( $M+H$ ).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,49 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,27 (дд,  $J = 9,5, 2,1$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J = 8,1$  Гц, 2H), 7,52 (д,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 5,12 (д,  $J = 15,9$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J = 17,5$  Гц, 1H), 4,67

(с, 1H), 4,50 (дд, J = 16,8, 8,9 Гц, 2H), 3,58 (д, J = 16,6 Гц, 1H), 3,43 (с, 1H), 2,51 (с, 1H), 2,48 (с, 1H), 1,36 (с, 3H).

## 12. Разделение энантиомеров соединения 838: Энантиомеры 838А и 838В



**[657]** Рацемическое соединение 1-(5-хлор-3-фторпирдин-2-ил)-3-(3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-4-(4-(трифторметил)бензил)пиперазин-2,5-диона (140 мг) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка, CHIRALPAK ID-2, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 50% МТБЕ (10 мМ NH<sub>3</sub> в MeOH) в EtOH; скорость потока: 13 мл/мин; детектор, УФ 220/254 нм) с получением 60 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 838А и 60 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 838В в виде белых твердых веществ.

**[658]** Характеристика энантиомера 838А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 484 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,12 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,50 (дд, J = 16,8, 9,0 Гц, 2H), 3,58 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 3,41 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 2,63 – 2,54 (м, 1H), 2,45 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 0,89 мин (CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; МТБЕ (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

**[659]** Характеристика энантиомера 838В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 484 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,49 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,52 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 5,12 (д, J = 16,0 Гц, 1H), 4,73 (д, J = 17,6 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,50 (дд, J = 16,8, 9,0 Гц, 2H), 3,58 (д, J = 16,8 Гц, 1H), 3,41 (д, J = 16,2 Гц, 1H), 2,63 – 2,54 (м, 1H), 2,45 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 1,36 (с, 3H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,75 мин (CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; МТБЕ (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

**[660]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 838:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 841          | M+H=450       |
| 844          | M+H=434       |
| 849          | M+H=466       |
| 852          | M+H=430       |

**[661]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 838А и 838В:

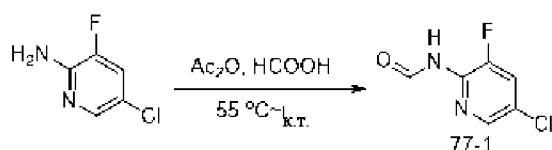
**Условия разделения ВЭЖХ**

| Номер    | УСЛОВИЯ ВЭЖХ                                                                                  |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>X</b> | CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин             |
| <b>Y</b> | CHIRALPAK IA-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1%DEA):EtOH = 50:50 при 1                   |
| <b>Z</b> | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ = 3:1)(0,1% DEA):EtOH = 50:50 при 1 мл/мин |

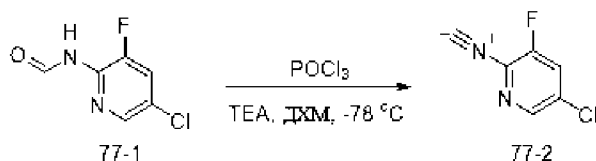
| Энантиомер № | HPMC (ЭС) m/z | Время удерживания (мин) | Условия разделения ВЭЖХ |
|--------------|---------------|-------------------------|-------------------------|
| 841A         | M+H=450       | 1,06                    | X                       |
| 841B         | M+H=450       | 2,38                    | X                       |
| 844A         | M+H=434       | 1,46                    | Y                       |
| 844B         | M+H=434       | 2,27                    | Y                       |
| 849A         | M+H=466       | 1,60                    | Z                       |
| 849B         | M+H=466       | 2,32                    | Z                       |
| 852A         | M+H=430       | 1,58                    | Y                       |
| 852B         | M+H=430       | 2,11                    | Y                       |

**Пример 77.** Синтез промежуточного соединения 77-2 (5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин)

**1. Синтез промежуточного соединения 77-1**

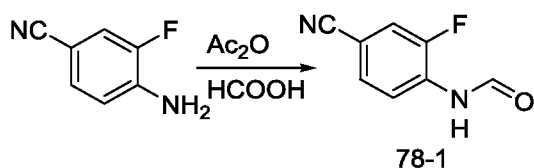


## 2. Синтез промежуточного соединения 77-2

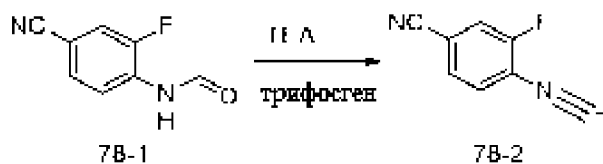


### Пример 78. Синтез соединения 202

### 1. Синтез промежуточного соединения 78-1

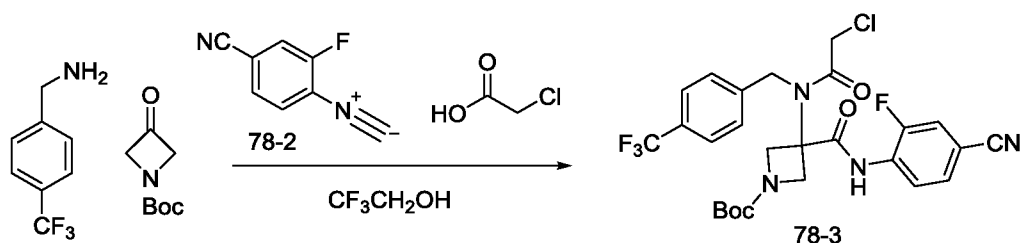


## 2. Синтез промежуточного соединения 78-2



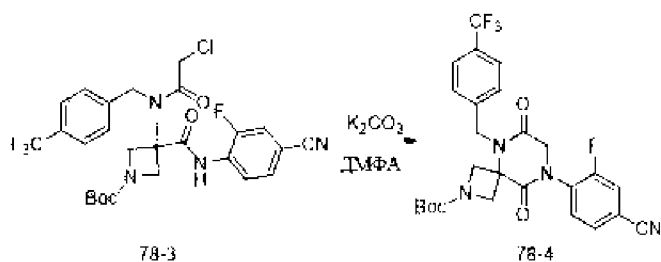
**[665]** К раствору *N*-(4-циано-2-фторфенил)формамида (70,0 г, 426,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (800 мл), охлажденному до 0 °С, прибавляли ТЕА (135 г, 1334,8 ммоль, 3,1 экв.) и раствор трифосгена (54,4 г, 183,4 ммоль, 0,43 экв.) в ДХМ (300 мл) по каплям в течение периода 30 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, охлаждали до 0 °С, погасили MeOH (200 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали РЕ/ДХМ (5/1) с получением 54 г (87%) 3-фтор-4-изоцианобензонитрила (Промежуточное соединение 78-2) в виде желтого твердого вещества.

### 3. Синтез промежуточного соединения 78-3



**[666]** К раствору 1-[4-(трифторметил)фенил]метанамина (71,2 г, 406,5 ммоль, 1,1 экв.) в трифторэтаноле (1 л) прибавляли *трет*-бутил-3-оксазетидин-1-карбоксилат (69,6 г, 406,5 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли 3-фтор-4-изоцианобензонитрил (54 г, 369,5 ммоль, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (38,4 г, 406,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и растирали с MeOH (500 мл) с получением 113 г (54%) *трет*-бутил-3-(2-хлор-*N*-(4-(трифторметил)бензил)ацетамидо)-3-((4-циано-2-фторфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 78-3) в виде желтого твердого вещества.

### 4. Синтез промежуточного соединения 78-4





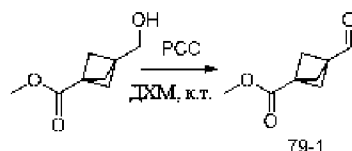
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией в следующих условиях: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, А:вода (10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), В:ACN градиент от 35% до 45% (В/А) в течение 20 мин; детектор, УФ 210/254 нм с получением 75 г (71%) 4-(2-ацетил-6,9-диоксо-5-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,5,8-триазаспиро[3.5]нонан-8-ил)-3-фторбензонитрила (Соединение 202) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 475 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, м. д.) δ 7,83 – 7,77 (м, 1H), 7,77 – 7,67 (м, 4H), 7,57 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 4,86 (с, 2H), 4,75 – 4,68 (м, 1H), 4,60 – 4,55 (м, 2H), 4,55 – 4,47 (м, 2H), 4,25 (д, J = 11,0 Гц, 1H), 1,87 (с, 3H).

**[670]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 202, как описано в Примере 78:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 641          | M+H=514,1     |
| 642          | M+H=480       |
| 643          | M+H=499       |
| 644          | M+H=465       |
| 653          | M+H=495,1     |
| 785          | M+H=434       |
| 825          | M+H=525,0     |
| 826          | M+H=507,1     |
| 827          | M+H=475,1     |
| 828          | M+H=461,0     |
| 829          | M+H=371,1     |
| 830          | M+H=457,1     |
| 831          | M+H=493,0     |
| 832          | M+H=379,0     |

Пример 79. Синтез соединения 835

1. Синтез промежуточного соединения 79-1

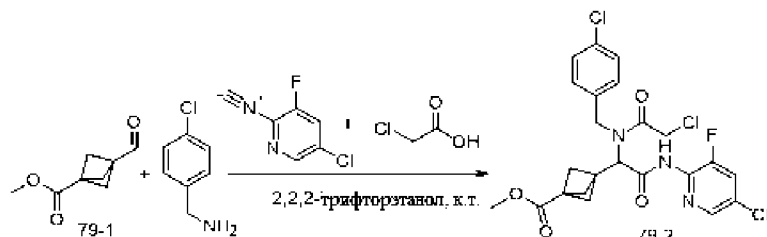


**[671]** К раствору метил-3-(гидроксиметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (2,0 г, 12,81 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (68,0 мл) при комн. темп. порциями прибавляли PCC (4,1 г, 19,21 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2



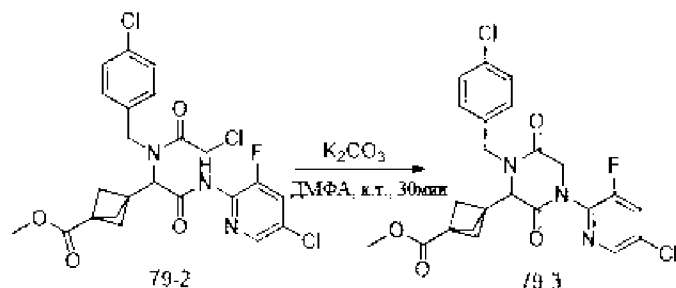
ч, разбавляли эфиром (180 мл), перемешивали в течение 20 мин, отфильтровали твердое вещество, концентрировали при пониженном давлении с получением 1,9 г (96%) метил-3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 79-1) в виде коричневого твердого вещества.

## 2. Синтез промежуточного соединения 79-2



**[672]** К раствору (4-хлорфенил)метанамина (498 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.) в трифторэтаноле (5,0 мл) прибавляли метил-3-формилбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилат (541 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 10 мин к данной смеси прибавляли 5-хлор-3-фтор-2-изоцианопиридин (500 мг, 1,0 экв.) и хлоруксусную кислоту (332 мг, 3,5 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали PE/EtOAc (3:1) с получением 600 мг (36%) метил-3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетамидо)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 79-2) в виде желтого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  528 (M+H).

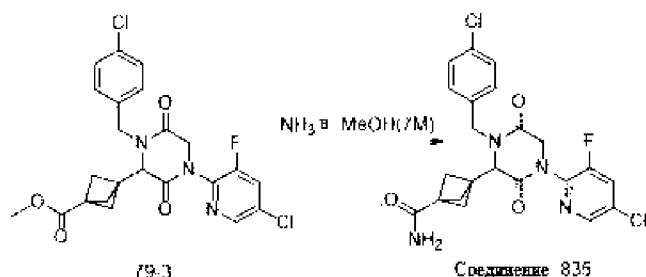
## 3. Синтез промежуточного соединения 79-3



**[673]** К раствору метил-3-(2-((5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)амино)-1-(2-хлор-*N*-(4-хлорбензил)ацетамидо)-2-оксоэтил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (580 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (6,0 мл) прибавляли карбонат калия (305 мг, 2,2 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в EA (20 мл), дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 500 мг

(93%) метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 79-3) в виде коричневого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  492 (M+H).

#### 4. Синтез соединения 835

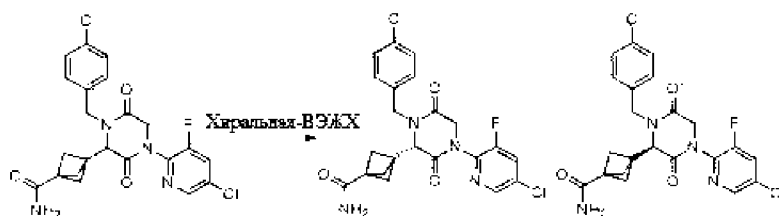


**[674]** Раствор метил-3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксилата (490 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в растворе  $\text{NH}_3$  (7 N в MeOH) перемешивали при комн. темп. в течение 3, концентрировали при пониженном давлении и очищали ОФ-ВЭЖХ, используя следующие условия: Силикагель C18; подвижная фаза ацетонитрил в воде (оба с 0,5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) градиент от 40 до 50% в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм с получением 350 мг (74%) 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамид (Соединение 835) в виде коричневого масла. НРМС (ЭС)  $m/z$  477 (M+H).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,50 (д,  $J = 2,1$  Гц, 1H), 8,29 (дд,  $J = 9,4, 2,1$  Гц, 1H), 7,49 – 7,41 (м, 2H), 7,37 (д,  $J = 8,4$  Гц, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,05 (д,  $J = 15,1$  Гц, 1H), 4,58 (д,  $J = 17,3$  Гц, 1H), 4,39 (д,  $J = 17,3$  Гц, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,12 (д,  $J = 15,0$  Гц, 1H), 1,94 (кд,  $J = 9,5, 1,6$  Гц, 6H).

**[675]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 835:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 778          | M+H=528,1     |
| 779          | M+H=508,0     |
| 780          | M+H=476,0     |
| 781          | M+H=472,1     |
| 782          | M+H=540,0     |
| 783          | M+H=511,0     |
| 790          | M+H=493,0     |
| 791          | M+H=461,1     |
| 792          | M+H=457,0     |

#### 5. Разделение энантиомеров соединения 835: Энантиомеры 835А и 835В



**[676]** Рацемическое соединение 3-(4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-3,6-диоксопиперазин-2-ил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксиамида (270 мг) разделяли хиральной ВЭЖХ в следующих условиях (Колонка, CHIRALPAK IF, 2 \* 25 см, 5 мкм; подвижная фаза, 50% МТБЕ (10 мМ NH<sub>3</sub> в MeOH) в EtOH; скорость потока: 13 мл/мин; детектор, УФ 220/254 нм) с получением 123 мг (первый элюируемый пик) энантиомера 835А и 123 мг (второй элюируемый пик) энантиомера 835В в виде белых твердых веществ.

**[677]** Характеристика энантиомера 835А. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 477 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 9,4, 2,2 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,04 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 17,4 Гц, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,11 (д, J = 15,0 Гц, 1H), 1,99 – 1,85 (м, 6H). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,09 мин (CHIRALPAK IF-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; МтБЕ (0,1% DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

**[678]** Характеристика энантиомера 835В. ЖХ-МС (ИЭР), m/z 477 (M+H). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 8,27 (дд, J = 9,4, 2,1 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,04 (д, J = 15,1 Гц, 1H), 4,56 (д, J = 17,2 Гц, 1H), 4,37 (д, J = 17,3 Гц, 1H), 4,24 (с, 1H), 4,10 (д, J = 15,1

Гц, 1Н), 1,99 – 1,85 (м, 6Н). Аналитическая хиральная ВЭЖХ RT: 1,82 мин (CHIRALPAK IF-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE (0,1%DEA): EtOH=50:50 при 1 мл/мин).

**[679]** Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для энантиомеров 835А и 835В:

| Номер     | Условия ВЭЖХ                                                                             |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>J</b>  | CHIRALPAK ID-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; Hex(0,1% DEA):EtOH=50:50 при 1 мл/мин          |
| <b>AA</b> | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; MtBE(0,1%DEA):EtOH=60:40 при 1 мл/мин          |
| <b>BB</b> | CHIRALPAK IE-3; 0,46 см x 5 см; 3 микрон; (Hex:ДХМ=3:1)(0,1%DEA):EtOH=70:30 при 1 мл/мин |

| Энантиомер № | НМС (ЭС) m/z | Время удерживания (мин) | Условия разделения ВЭЖХ |
|--------------|--------------|-------------------------|-------------------------|
| 783А         | M+H=511      | 1,01                    | AA                      |
| 783В         | M+H=511      | 1,37                    | AA                      |
| 791А         | M+H=461      | 2,15                    | J                       |
| 791В         | M+H=461      | 3,13                    | J                       |
| 790А         | M+H=493      | 2,03                    | BB                      |
| 790В         | M+H=493      | 2,53                    | BB                      |
| 792А         | M+H=457      | 1,19                    | AA                      |
| 792В         | M+H=457      | 1,64                    | AA                      |

Биологический пример В-1: Анализ миофибрилл

**[680]** Чтобы оценить влияние соединений на АТФазную активность полноразмерного сердечного миозина в контексте нативного саркомера, проводили кожные анализы миофибрилл. Сердечные миофибриллы крупного рогатого скота были получены путем гомогенизации ткани левого желудочка сердца крупного рогатого скота в присутствии детергента, такого как тритон X-100. Такая обработка удаляет мембраны и большинство растворимых цитоплазматических белков, но оставляет интактным сердечно-саркомерный актомиозиновый аппарат. Препараты миофибрилл сохраняют способность гидролизовать АТФ в  $\text{Ca}^{2+}$  регулируемый способ. АТФазные активности таких препаратов миофибрилл в присутствии и в

отсутствие соединений анализировали при концентрациях  $\text{Ca}^{2+}$ , активирующей до определенной доли максимальной скорости (т. е. 25%, 75%). Низкомолекулярные агенты оценивали по их способности ингибировать стационарную АТФазную активность бычьих сердечных миофибрилл с использованием ферментной системы, связанной с пируваткиназой и лактатдегидрогеназой (PK/LDH). Этот анализ восстанавливает АДФ, продуцируемый миозином, в АТФ путем окисления NADH, вызывая изменение оптической плотности при 340 нм. Перед тестированием низкомолекулярных агентов сердечные миофибриллы были оценены на их чувствительность к кальцию и концентрация кальция, которая достигает либо 50% ( $\text{pCa}_{50}$ ), либо 75% ( $\text{pCa}_{75}$ ) активации системы миофибрилл, была выбрана в качестве конечного условия для оценки ингибирующей активности низкомолекулярных агентов. Всю ферментативную активность измеряли в забуференном растворе, содержащем 12 мМ PIPES (пиперазин-*N,N'*-бис(2-этансульфо кислота), 2 мМ хлорид магния при pH 6,8 (буфер PM 12). Условия конечного анализа: 1 мг/мл сердечных миофибрилл быка, 4 Ед./мл пируваткиназы, 6 Ед./мл лактатдегидрогеназы, 50 мкМ АТФ, 0,1 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 10 ч./млн. пеногасителя, 1 мМ DTT, 0,5 мМ NADH, 1,5 мМ PEP, 0,6 мМ EGTA и количество  $\text{CaCl}_2$  достаточное для достижения, как 50%, так и 75% АТФазной активности миофибрилл. Результаты для испытуемых соединений предложены в Таблице А. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в данном документе.

Таблица А

| Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) |
|---------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| 1       | 9,5                                 | 199        | 2,3                                 | 475B       | 0,6                                 | 717A    | 4,0                                 |
| 2       | 1,8                                 | 200        | 0,9                                 | 477B       | 0,4                                 | 717B    | 33,2                                |
| 3       | 1,7                                 | 201        | 5,1                                 | 479B       | 2,8                                 | 720     | 9,2                                 |
| 4       | 2,5                                 | 202        | 0,8                                 | 481B       | 3,7                                 | 720A    | 5,4                                 |
| 5       | 1,9                                 | 203        | 0,6                                 | 483A       | 0,4                                 | 720B    | >39                                 |
| 6       | 0,9                                 | 204        | 0,2                                 | 483B       | 0,7                                 | 723     | 7,1                                 |
| 7       | 1,9                                 | 205        | 0,7                                 | 484A       | 0,5                                 | 724     | 13,8                                |
| 8       | 3,3                                 | 206        | 0,5                                 | 484B       | 0,6                                 | 724A    | 8,7                                 |
| 9       | 2,4                                 | 207        | 4,8                                 | 485A       | 2,1                                 | 724B    | >39                                 |
| 10      | 5,2                                 | 208        | 3,6                                 | 485B       | 0,7                                 | 727     | 3,2                                 |

| Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) |
|---------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| 11      | 17,4                                | 209        | 0,5                                 | 486A       | 12,7                                | 727A    | 1,5                                 |
| 12      | 6,6                                 | 210        | 1,7                                 | 486B       | 0,7                                 | 727B    | 24,3                                |
| 13      | 7,1                                 | 211        | 0,4                                 | 487A       | 3,2                                 | 730     | 3,4                                 |
| 14      | 6,0                                 | 212        | 0,9                                 | 487B       | 0,61                                | 730A    | 1,6                                 |
| 15      | 2,7                                 | 213        | 0,4                                 | 488B       | 0,2                                 | 730B    | 19,1                                |
| 16      | 2,7                                 | 214        | 0,5                                 | 492B       | 0,4                                 | 733     | 11,8                                |
| 17      | 1,7                                 | 215        | 1,3                                 | 494B       | 0,4                                 | 733A    | 7,2                                 |
| 18      | 3,1                                 | 216        | 0,3                                 | 496A       | >39                                 | 733B    | >39                                 |
| 19      | 5,7                                 | 217        | 0,9                                 | 496B       | 17,7                                | 736     | 2,0                                 |
| 20      | 7,5                                 | 218        | 0,4                                 | 498B       | 29,8                                | 739     | 2,2                                 |
| 21      | 2,6                                 | 219        | 0,4                                 | 500B       | 35,5                                | 740     | 2,3                                 |
| 22      | 4,1                                 | 220        | 0,8                                 | 502B       | 15,2                                | 740A    | 1,1                                 |
| 23      | 2,2                                 | 221        | 4,1                                 | 504A       | 21,9                                | 740B    | 0,97                                |
| 24      | 5,7                                 | 222        | 0,7                                 | 528        | 2,9                                 | 740C    | >39                                 |
| 25      | 8,8                                 | 223        | 2,3                                 | 529        | 5,5                                 | 740D    | >39                                 |
| 26      | 3,0                                 | 224        | 12,1                                | 530        | 4,7                                 | 747     | 3,7                                 |
| 27      | 8,6                                 | 225        | 29,6                                | 531        | 5,0                                 | 747A    | 1,6                                 |
| 28      | 3,1                                 | 249B       | 0,2                                 | 532        | 0,2                                 | 747B    | 10,8                                |
| 29      | 5,6                                 | 266        | 0,7                                 | 533        | 0,3                                 | 750     | 1,0                                 |
| 30      | 21,1                                | 269        | 1,2                                 | 534        | 0,2                                 | 751     | 1,3                                 |
| 31      | 2,7                                 | 270        | 1,9                                 | 535        | 0,3                                 | 756     | 5,0                                 |
| 32      | 9,6                                 | 271        | 0,6                                 | 536        | 0,2                                 | 757     | 7,2                                 |
| 33      | 5,4                                 | 272        | 0,5                                 | 537        | 0,3                                 | 758     | 19,4                                |
| 34      | 10,4                                | 273        | 1,8                                 | 538        | 0,2                                 | 758A    | 8,3                                 |
| 35      | 14,6                                | 274        | 1,0                                 | 539        | 0,2                                 | 758B    | >39                                 |
| 36      | 24,5                                | 275        | 6,0                                 | 540        | 0,2                                 | 761     | 16,3                                |
| 37      | 6,0                                 | 276        | 3,0                                 | 541        | 0,2                                 | 761A    | 8,4                                 |
| 38      | 12,4                                | 277        | 32,7                                | 542        | 0,2                                 | 761B    | >39                                 |
| 39      | 3,9                                 | 278        | 0,5                                 | 543        | 0,3                                 | 764     | 1,6                                 |
| 40      | 7,2                                 | 279        | 1,2                                 | 544        | 0,3                                 | 764A    | 1,4                                 |
| 41      | 7,0                                 | 280        | 0,9                                 | 545        | 0,2                                 | 764B    | 2,5                                 |
| 42      | 5,4                                 | 281        | 4,3                                 | 546        | 1,0                                 | 768     | 4,3                                 |

| Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) |
|---------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| 43      | 3,3                                 | 281A       | 1,7                                 | 547        | 0,4                                 | 769     | 7,9                                 |
| 44      | 2,4                                 | 281B       | 11,8                                | 550        | 0,8                                 | 769A    | 4,1                                 |
| 45      | 12,8                                | 282        | 3,8                                 | 551        | 2,48                                | 769B    | >39                                 |
| 46      | 0,9                                 | 283        | 0,6                                 | 552        | 0,5                                 | 772     | 7,7                                 |
| 47      | 3,7                                 | 284        | 0,5                                 | 553        | 1,4                                 | 772A    | 4,2                                 |
| 48      | 1,6                                 | 285        | 8,3                                 | 554        | 0,4                                 | 772B    | >39                                 |
| 49      | 9,3                                 | 286        | 0,7                                 | 555        | 0,9                                 | 775     | 8,0                                 |
| 50      | 5,8                                 | 287        | 3,2                                 | 556        | 2,7                                 | 775A    | 3,7                                 |
| 51      | 5,7                                 | 288        | 1,8                                 | 558        | 7,04                                | 775B    | >39                                 |
| 52      | 17,8                                | 288A       | 0,8                                 | 559        | 25,1                                | 778     | 2,4                                 |
| 53      | 14,7                                | 288B       | >39                                 | 560        | 8,6                                 | 779     | 2,9                                 |
| 54      | 7,8                                 | 293        | 36,0                                | 561        | 19,8                                | 780     | 3,6                                 |
| 55      | 6,7                                 | 293A       | >39                                 | 562        | 29,0                                | 781     | 4,0                                 |
| 56      | 18,3                                | 293B       | 15,4                                | 563        | 2,2                                 | 782     | 3,6                                 |
| 57      | 33,3                                | 294        | 33,3                                | 564        | 13,0                                | 783     | 3,08                                |
| 58      | 4,1                                 | 297        | 11,6                                | 565        | 17,8                                | 783A    | 2,35                                |
| 59      | 23,4                                | 297A       | 6,5                                 | 566        | 4,0                                 | 783B    | >39                                 |
| 60      | 14,3                                | 297B       | >39                                 | 567        | 1,2                                 | 784     | 6,8                                 |
| 61      | 22,9                                | 298        | 5,4                                 | 568        | 1,2                                 | 785     | 5,0                                 |
| 62      | 1,8                                 | 299        | 7,0                                 | 569        | 2,6                                 | 790     | 4,9                                 |
| 63      | 5,1                                 | 300        | 28,3                                | 570        | 2,2                                 | 791     | 2,7                                 |
| 64      | 23,6                                | 301        | 18,6                                | 571        | 2,0                                 | 791A    | 1,8                                 |
| 65      | 9,8                                 | 302        | 15,2                                | 572        | 7,4                                 | 791B    | >39                                 |
| 66      | 17,6                                | 303        | 3,7                                 | 573        | 6,5                                 | 792     | 3,8                                 |
| 67      | 6,0                                 | 304        | 16,4                                | 573A       | 2,5                                 | 799     | 3,9                                 |
| 68      | 9,2                                 | 305        | 6,0                                 | 573B       | >39                                 | 813     | 0,4                                 |
| 69      | 15,4                                | 306        | 27,0                                | 574        | 0,3                                 | 814     | 0,8                                 |
| 70      | 9,5                                 | 307        | 36,7                                | 575        | 1,5                                 | 815     | 0,7                                 |
| 71      | 4,8                                 | 308        | 22,7                                | 576        | 2,2                                 | 816     | 0,9                                 |
| 72      | 9,0                                 | 309        | 2,8                                 | 577        | 0,9                                 | 821     | 2,1                                 |
| 73      | 5,7                                 | 310        | 13,1                                | 592        | 1,3                                 | 822     | >39                                 |
| 74      | 4,2                                 | 311        | 5,9                                 | 593        | 2,3                                 | 823     | 2,3                                 |

| Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) |
|---------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| 75      | 1,1                                 | 312        | 4,9                                 | 610        | 1,7                                 | 824     | >39                                 |
| 76      | 2,2                                 | 313        | 3,9                                 | 612        | 13,6                                | 825     | 0,7                                 |
| 77      | 13,0                                | 314        | 8,4                                 | 612A       | 6,27                                | 826     | 1,26                                |
| 78      | 4,1                                 | 315        | 28,9                                | 612B       | >39                                 | 827     | 2,68                                |
| 79      | 3,8                                 | 316        | 14,3                                | 615        | 1,3                                 | 828     | 1,37                                |
| 80      | 1,7                                 | 317        | 2,3                                 | 616        | 11,85                               | 829     | 2,19                                |
| 81      | 1,4                                 | 318        | 7,3                                 | 619        | 14,7                                | 830     | 1,75                                |
| 82      | 8,1                                 | 319        | 24,0                                | 620        | 1,8                                 | 831     | 0,53                                |
| 83      | 1,3                                 | 320        | 17,8                                | 623        | 3,0                                 | 832     | 0,48                                |
| 84      | 4,0                                 | 321        | 22,1                                | 624        | 2,0                                 | 835     | 1,64                                |
| 85      | 14,3                                | 322        | 10,8                                | 625        | 14,5                                | 836     | 1,42                                |
| 86      | 8,6                                 | 323        | 6,4                                 | 626        | >39                                 | 837     | >39                                 |
| 87      | 1,9                                 | 324        | 11,5                                | 629        | 32,4                                | 838     | 3,8                                 |
| 88      | 4,0                                 | 325        | 22,8                                | 630        | 18,7                                | 838A    | 2,3                                 |
| 89      | 3,3                                 | 326        | 23,7                                | 630A       | 9,7                                 | 838B    | >39                                 |
| 90      | 1,7                                 | 327        | 9,8                                 | 630B       | >39                                 | 841     | 2,7                                 |
| 91      | 1,1                                 | 328        | 19,3                                | 631        | 17,3                                | 841A    | 1,5                                 |
| 92      | 1,0                                 | 329        | 9,3                                 | 632        | 31,7                                | 842B    | >39                                 |
| 93      | 19,7                                | 330        | 10,7                                | 633        | 1,3                                 | 844     | 8,6                                 |
| 94      | 36,1                                | 331        | 30,9                                | 633A       | 0,7                                 | 844A    | 4,3                                 |
| 95      | 5,0                                 | 332        | 16,6                                | 633B       | 5,0                                 | 844B    | >39                                 |
| 96      | 4,5                                 | 333        | 16,6                                | 636        | 1,3                                 | 849     | 5,7                                 |
| 97      | 3,1                                 | 334        | 8,0                                 | 636A       | 0,6                                 | 849B    | 1,8                                 |
| 98      | 2,4                                 | 335        | 12,2                                | 636B       | >39                                 | 849A    | >39                                 |
| 107     | 12,7                                | 336        | 1,1                                 | 639        | 1,4                                 | 852     | 6,5                                 |
| 108     | 9,4                                 | 337        | 1,63                                | 639A       | 1,0                                 | 852A    | 3,1                                 |
| 109     | 8,3                                 | 338        | 1,51                                | 639B       | >39                                 | 852B    | >39                                 |
| 110     | 34,4                                | 339        | 0,5                                 | 640        | 1,6                                 | 857A    | 5,3                                 |
| 111     | 19,8                                | 340        | 0,7                                 | 640A       | 0,9                                 | 857B    | >39                                 |
| 112     | 33,0                                | 341        | 5,4                                 | 640B       | >39                                 | 858A    | 7,79                                |
| 113     | 18,5                                | 347        | 26,4                                | 641        | 12,2                                | 858B    | 3,7                                 |
| 114     | 7,9                                 | 348        | 0,7                                 | 642        | 10,9                                | 858C    | 2,9                                 |



| Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) |
|---------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| 115     | 10,2                                | 349        | 0,9                                 | 643        | 5,8                                 | 858D    | 5,2                                 |
| 116     | 7,2                                 | 350        | 5,5                                 | 643A       | 3,2                                 | 859A    | 0,6                                 |
| 117     | 16,6                                | 351A       | >39                                 | 644        | 6,8                                 | 859B    | 0,3                                 |
| 118     | 14,0                                | 351B       | 2,3                                 | 644A       | 3,2                                 | 860A    | 0,7                                 |
| 119     | 10,8                                | 353A       | >39                                 | 645        | 5,8                                 | 860B    | 0,2                                 |
| 120     | 18,3                                | 353B       | 2,0                                 | 645A       | 3,3                                 | 861A    | 1,0                                 |
| 121     | 9,9                                 | 355A       | 0,5                                 | 646        | 3,3                                 | 861B    | 5,8                                 |
| 122     | 20,5                                | 355B       | >39                                 | 646A       | 1,4                                 | 862A    | 3,2                                 |
| 123     | 11,2                                | 357A       | 0,6                                 | 646B       | >39                                 | 862B    | >39                                 |
| 127     | 0,8                                 | 357B       | >39                                 | 647        | 2,1                                 | 863A    | 0,3                                 |
| 128     | 0,8                                 | 359A       | >39                                 | 647A       | 1,2                                 | 863B    | >39                                 |
| 129     | 4,6                                 | 359B       | 1,7                                 | 647B       | 28,0                                | 864A    | 6,2                                 |
| 138     | 7,0                                 | 361A       | >39                                 | 648        | 2,0                                 | 864B    | >39                                 |
| 139     | 14,8                                | 361B       | 2,1                                 | 648A       | 0,8                                 | 865A    | 10,2                                |
| 140     | 4,4                                 | 363A       | >39                                 | 648B       | 8,1                                 | 866A    | 4,4                                 |
| 141     | 10,7                                | 363B       | 0,8                                 | 649        | 2,9                                 | 866B    | >39                                 |
| 142     | 0,8                                 | 365A       | >39                                 | 649A       | 1,5                                 | 866C    | 2,3                                 |
| 145     | 3,8                                 | 365B       | 2,1                                 | 649B       | 7,3                                 | 866D    | >39                                 |
| 146     | 1,2                                 | 367A       | 8,8                                 | 650        | 2,5                                 | 867A    | 2,1                                 |
| 147     | 8,1                                 | 367B       | >39                                 | 650A       | 1,7                                 | 867B    | 1,7                                 |
| 148     | 2,3                                 | 369A       | 8,5                                 | 650B       | 10,1                                | 868A    | 1,6                                 |
| 149     | 8,9                                 | 369B       | >39                                 | 651        | 7,3                                 | 868B    | 3,8                                 |
| 150     | 1,1                                 | 371A       | 8,2                                 | 652        | 9,0                                 | 869A    | 1,04                                |
| 151     | 12,2                                | 371B       | >39                                 | 653        | 19,9                                | 869B    | 0,59                                |
| 152     | 2,8                                 | 373A       | 0,4                                 | 654        | 5,3                                 | 870A    | 12,7                                |
| 153     | 6,4                                 | 373B       | >39                                 | 654A       | 2,9                                 | 870B    | 0,6                                 |
| 154     | 19,8                                | 375A       | >39                                 | 654B       | 38,8                                | 871A    | 4,2                                 |
| 155     | 0,6                                 | 375B       | 0,4                                 | 655        | 7,0                                 | 871B    | 1,4                                 |
| 156     | 7,1                                 | 377A       | >39                                 | 656        | 9,9                                 | 872A    | 0,99                                |
| 157     | 5,5                                 | 377B       | 2,8                                 | 657        | 1,4                                 | 872B    | 1,3                                 |
| 158     | 9,7                                 | 379A       | 4,8                                 | 657A       | 0,7                                 | 873A    | 15,3                                |
| 159     | 3,2                                 | 379B       | >39                                 | 657B       | >39                                 | 873B    | 0,7                                 |

| Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) |
|---------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| 160     | 7,1                                 | 381A       | 6,7                                 | 660        | 0,84                                | 874A    | 4,0                                 |
| 161     | 4,7                                 | 381B       | >39                                 | 661        | 17,0                                | 874B    | 1,1                                 |
| 162     | 0,4                                 | 383        | >39                                 | 662        | 16,4                                | 875A    | 2,2                                 |
| 163     | 7,3                                 | 383A       | 18,0                                | 663        | 7,3                                 | 875B    | 3,2                                 |
| 164     | 1,6                                 | 383B       | >39                                 | 664        | 2,9                                 | 876A    | 2,7                                 |
| 165     | 1,4                                 | 385        | >39                                 | 664A       | 1,7                                 | 876B    | 2,7                                 |
| 166     | 2,4                                 | 385A       | 20,1                                | 664B       | 23,7                                | 877A    | 1,1                                 |
| 167     | 1,3                                 | 385B       | >39                                 | 665        | 7,3                                 | 877B    | 1,1                                 |
| 168     | 0,3                                 | 387        | >39                                 | 666        | 2,3                                 | 878B    | 3,4                                 |
| 169     | 0,2                                 | 387A       | 24,2                                | 666A       | 26,9                                | 879B    | 9,3                                 |
| 170     | 2,9                                 | 387B       | >39                                 | 666B       | 1,3                                 | 880A    | >39                                 |
| 171     | 2,0                                 | 389A       | 3,1                                 | 667        | 1,1                                 | 880B    | 1,9                                 |
| 172     | 18,5                                | 389B       | 22,3                                | 667A       | 0,9                                 | 881B    | 9,3                                 |
| 173     | 0,6                                 | 429A       | 33,1                                | 667B       | 8,7                                 | 881A    | >39                                 |
| 174     | 8,0                                 | 429B       | 0,2                                 | 668        | 1,4                                 | 882     | 0,3                                 |
| 175     | 1,2                                 | 430B       | 0,4                                 | 668A       | 0,7                                 | 883     | 0,4                                 |
| 176     | 8,5                                 | 432B       | 0,5                                 | 668B       | 8,4                                 | 884     | 0,5                                 |
| 177     | 1,8                                 | 434B       | 0,4                                 | 687        | 6,2                                 | 885     | 0,5                                 |
| 178     | 0,8                                 | 436B       | 0,3                                 | 688        | 3,7                                 | 886     | 0,7                                 |
| 179     | 0,3                                 | 438B       | 0,4                                 | 689        | 27,9                                | 887     | 0,9                                 |
| 180     | 1,6                                 | 440B       | 0,2                                 | 691        | 27,6                                | 888A    | >39                                 |
| 181     | 6,2                                 | 442B       | 0,4                                 | 691A       | 12,06                               | 889A    | 5,9                                 |
| 182     | 2,9                                 | 444B       | 0,2                                 | 691B       | >39                                 | 889B    | 1,9                                 |
| 183     | 4,6                                 | 446B       | 0,9                                 | 700        | 3,4                                 | 890A    | 18,7                                |
| 184     | 25,5                                | 448B       | 0,8                                 | 701        | 3,9                                 | 890B    | 5,4                                 |
| 185     | 3,2                                 | 450B       | 0,3                                 | 702        | 25,5                                | 891A    | 14,6                                |
| 186     | 15,8                                | 452B       | 0,3                                 | 703        | 10,1                                | 891B    | 5,7                                 |
| 187     | 15,9                                | 454B       | 0,1                                 | 703A       | 4,0                                 | 892A    | 3,6                                 |
| 188     | 2,6                                 | 456B       | 0,3                                 | 703B       | 37,2                                | 892B    | 2,9                                 |
| 189     | 1,4                                 | 548        | 0,6                                 | 706        | 4,5                                 | 892C    | >39                                 |
| 190     | 4,0                                 | 458B       | 0,4                                 | 707        | 2,9                                 | 892D    | >39                                 |
| 191     | 14,3                                | 459        | 4,5                                 | 708        | 1,4                                 | 893A    | 1,2                                 |

| Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед.<br>№ | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | Соед. № | CDMF75<br>IC <sub>15</sub><br>(мкМ) |
|---------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------------|
| 192     | 0,6                                 | 462A       | 0,2                                 | 711        | 24,6                                | 893B    | 1,0                                 |
| 193     | 1,7                                 | 462B       | 0,4                                 | 711A       | 10,1                                | 893C    | >39                                 |
| 194     | 0,4                                 | 463B       | 0,4                                 | 711B       | >39                                 | 893D    | >39                                 |
| 195     | 0,4                                 | 465B       | 0,3                                 | 714        | 12,4                                | 894A    | >39                                 |
| 196     | 0,4                                 | 467B       | 0,8                                 | 714A       | 6,8                                 | 894B    | >39                                 |
| 197     | 2,7                                 | 469B       | 0,6                                 | 714B       | >39                                 | 894C    | 3,3                                 |
| 198     | 0,5                                 | 473B       | 0,2                                 | 717        | 7,3                                 | 894D    | 3,0                                 |

Биологический пример В-2: Анализы на миоциты

*(i) ПРИГОТОВЛЕНИЕ МИОЦИТОВ ЖЕЛУДОЧКОВ ВЗРОСЛЫХ ОСОБЕЙ КРЫС.*

**[681]** Взрослых самцов крыс Спрег-Дуули анестезировали, сердца быстро вырезали, промывали и канюлировали восходящую аорту. На сердце была начата непрерывная ретроградная перфузия при перфузионном давлении 60 см H<sub>2</sub>O. Сердца сначала были перфузированы номинальным модифицированным раствором Кребса без Ca<sup>2+</sup> следующего состава: 113 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 0,6 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,6 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1,2 мМ MgSO<sub>4</sub>, 12 мМ NaHCO<sub>3</sub>, 10 мМ KHCO<sub>3</sub>, 30 мМ таурина, 5,5 мМ глюкозы и 10 иМ Hepes (все от Sigma). Эта среда не рециркулировала и представляла собой смесь 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Приблизительно через 3 минуты сердце перфузировали модифицированным буфером Кребса с добавлением коллагеназы (Worthington) и 12,5 мМ конечной концентрации кальция. Сердце было удалено из канюль после того, как оно стало бледным и мягким. Предсердия и сосуды были удалены, а желудочки аккуратно рассечены на более мелкие кусочки с помощью щипцов. Ткань гомогенизировали повторным растиранием пипеткой и реакцию коллагеназы останавливали 10% бычьей телячьей сывороткой (BCS), седиментацией и ресуспендированием в перфузионном буфере, содержащем 5% BCS и 12,5 мМ CaCl<sub>2</sub>. Миоциты были сделаны толерантными к кальцию путем поэтапного добавления раствора CaCl<sub>2</sub> до окончательной концентрации 1,2 мМ. Затем клетки промывали и ресуспендировали в буфере Тироде (137 мМ NaCl, 3,7 мМ KCl, 0,5 мМ MgCl, 11 мМ глюкозы, 4 мМ Hepes и 1,2 мМ CaCl<sub>2</sub>, pH 7,4). Клетки хранили в течение 60 мин при 37°C до начала экспериментов и используется в течение 5 часов после выделения. Препараты клеток использовали только в том случае, если клетки сначала соответствовали критериям QC, демонстрируя сократительный ответ на стандартную (> 150% от

базальной) и изопротеренол (ISO; > 250% от базальной) обработку. Кроме того, в последующих экспериментах с соединениями использовали только клетки, у которых базальная сократимость составляла от 3 до 8%.

*(ii) ЭКСПЕРИМЕНТЫ, СВЯЗАННЫЕ СО СЖИМАЕМОСТЬЮ ЖЕЛУДОЧНЫХ МИОЦИТОВ.*

**[682]** Аликвоты миоцитов в буфере Тироде помещали в перфузионные камеры (серия 20 RC-27NE; Warner Instruments) в комплекте с нагревательными платформами. Миоцитам позволяли прикрепляться, камеры нагревали до 37°C, и клетки перфузировали при 37°C с буфером Тироде. Миоциты стимулировали полем при 1 Гц платиновыми электродами (на 20% выше порога). Только клетки, которые имели четкую исчерченность и были неактивны до стимуляции, использовали для экспериментов по сокращению. Чтобы определить базальную сократимость, миоциты были визуализированы через объектив 40х. Используя камеру устройства с зарядовой связью с переменной частотой кадров (60-240 Гц), изображения были оцифрованы и отображены на экране компьютера со скоростью выборки 240 Гц (IonOptix Милтон, Массачусетс). Как только клеточное сокращение становилось стабильным в течение времени, тестируемые соединения (0,01 – 15  $\mu$ M) перфузировали в камеры на миоцитах в течение 5 минут. Сократимость миоцитов и скорости сокращения и релаксации затем регистрировали с использованием обнаружения контуров.

*(iii) АНАЛИЗ СОКРАТИМОСТИ.*

**[683]** Пять или более отдельных миоцитов тестировали на соединение из двух или более разных препаратов миоцитов. Для каждой ячейки были усреднены и сравнены двадцать или более кратковременных сокращений при базальном (определяемом как 1 мин до инфузии соединения) и после добавления соединения (определенном через 5 мин после начала перфузии соединения). Эти средние тоны были проанализированы с использованием программного обеспечения IonWizard (IonOptix), чтобы определить изменения в диастолической длине и фракционное укорочение. Фракцию сокращения рассчитывали как: ((длина покоя - длина при пиковом сокращении), деленная на длину покоя). Процентное изменение фракционного укорачивания по сравнению с исходным уровнем рассчитывали как: ((постдозовая фракция укорочения / базальная фракция укорочения)\*100). Процент снижения фракции сокращения по сравнению с изолинией был рассчитан как: (100 - процентное изменение фракции сокращения относительно изолинии). Также были определены максимальные скорости сокращения и релаксации (мкм/с). Результаты от отдельных клеток усредняли и рассчитывали SEM.

**[684]** Влияние соединений на фракционное укорочение (FS) миоцитов продемонстрировано в Таблице В.

**Таблица В**

| Соединение<br>№ | Концентрация<br>(мкМ) | %FS<br>СНИЖЕНИЕ<br>ОТНОСИТЕЛЬНО<br>ИЗОЛИНИИ) $\pm$ SEM (%) | №<br>ИСПЫТУЕМЫХ<br>КЛЕТОК |
|-----------------|-----------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 206             | 10                    | 95,1 $\pm$ 1,6                                             | 6                         |
| 202             | 5                     | 68,4 $\pm$ 9,5                                             | 7                         |
| 373A            | 10                    | 76,6 $\pm$ 8,8                                             | 5                         |
| 288A            | 5                     | 64,4 $\pm$ 9,7                                             | 6                         |
| 861A            | 5                     | 88,0 $\pm$ 3,31                                            | 5                         |
| 633A            | 1                     | 77,5 $\pm$ 5,26                                            | 6                         |

% снижения FS = 100 - (среднее для каждой клетки (FS после введения / до введения FS) x 100)

Биологический пример В-3: Эхокардиографическая оценка острого фармакодинамического эффекта при сокращении сердца у крыс

**[685]** Оценку сердечной функции *in vivo* с помощью эхокардиографии проводили на самцах крыс Спрег-Доули под изофлурановой (1-3%) анестезией. 2-D изображения левого желудочка в М-режиме получали в парастернальном виде по длинной оси до, во время и после введения соединений путем непрерывной внутривенной инфузии или перорального введения через желудочный зонд. *In vivo* фракцию сокращения определяли анализом изображения в М-режиме со следующим расчетом: ((Конечный диастолический диаметр - конечный систолический диаметр) / Конечный диастолический диаметр x 100). Для экспериментов с непрерывной инфузией, три начальных изображения изолинии М-режима до введения дозы были сделаны с интервалами в 1 минуту до инфузии соединения. Соединения составляли в 50% пропиленгликоле (ПЭГ): 16% каптизол: 10% диметилацетамиде (DMA) и доставляли через катетер для яремной вены со скоростью 1 мл/кг/час. Во время инфузии изображения в М-режиме были сделаны с 5-минутными интервалами. Инфузию прекращали, когда фракция сокращения достигала 60% снижения относительно изолинии. Образцы крови брали для определения концентрации соединений в плазме. Данные были представлены как оценочное значение IC<sub>50</sub>, которая представляет собой концентрацию, при которой

фракцию сокращения составляет 50% от изолинии сократимости до введения дозы. Результаты IC<sub>50</sub> обобщены в Таблице С.

**Таблица С**

| Соединение № | IC <sub>50</sub><br>(Среднее ± SD, мкМ) |
|--------------|-----------------------------------------|
| 150          | 5,44 ± 0,12                             |
| 202          | 3,24 ± 0,07                             |

**[686]** Для исследований перорального приема были сделаны три основных изображения изолинии в М-режиме перед введением дозы с интервалами в 1 минуту до введения соединения. Соединения составляли в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозе 2910 (НРМС 2910): 0,1% Твин 80 суспензия и доставляли однократно (5 мл/кг) через желудочный зонд. Через один и четыре часа после введения дозы крыс слегка анестезировали для измерения эхокардиографии в М-режиме. Влияние соединения на фракции укорочения сердца представлено в виде процентного снижения исходных фракций укорочения (=100%) в Таблице D.

**ТАБЛИЦА D**

| Соединение № | Доза (мг/кг) | FS (% снижение относительно изолинии) при 1 ч<br>(Среднее ± SEM) | FS (% снижение относительно изолинии) при 4 ч<br>(Среднее ± SEM) |
|--------------|--------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| 202          | 3            | 21,88 ± 2,66                                                     | 11,25 ± 5,54                                                     |
|              | 15           | 51,08 ± 1,93                                                     | 20,18 ± 3,59                                                     |
| 278          | 3,0          | 15,8 ± 2,0                                                       | 10,6 ± 5,6                                                       |
|              | 6,0          | 34,4 ± 3,3                                                       | 12,2 ± 4,2                                                       |
| 484A         | 2,5          | 21,4 ± 2,4                                                       | 6,1 ± 3,0                                                        |
|              | 5,0          | 49,7 ± 3,7                                                       | 14,3 ± 5,3                                                       |
| 339          | 2,5          | 21,8 ± 2,8                                                       | 5,8 ± 4,4                                                        |
|              | 5,0          | 66,2 ± 2,9                                                       | 19,9 ± 2,0                                                       |
| 179          | 3,0          | 33,8 ± 2,6                                                       | 4,5 ± 4,2                                                        |
|              | 6,0          | 51,9 ± 4,0                                                       | 15,0 ± 5,4                                                       |
| 877A         | 9,0          | 12,0 ± 1,9                                                       | 7,5 ± 1,5                                                        |
|              | 30,0         | 49,6 ± 4,6                                                       | 43,3 ± 5,5                                                       |
| 861A         | 10           | 13,4 ± 1,6                                                       | 2,0 ± 3,1                                                        |
|              | 100          | 50,0 ± 4,0                                                       | 48,8 ± 5,0                                                       |

|      |      |                |                |
|------|------|----------------|----------------|
| 650A | 10,0 | $7,0 \pm 2,1$  | $-3,2 \pm 1,1$ |
|      | 70,0 | $59,7 \pm 3,8$ | $51,8 \pm 2,3$ |
| 633A | 20,0 | $25,2 \pm 2,1$ | $1,1 \pm 3,5$  |
|      | 50,0 | $54,8 \pm 1,8$ | $33,0 \pm 3,0$ |
| 646A | 37,5 | $28,4 \pm 4,2$ | $6,9 \pm 6,0$  |
|      | 100  | $57,5 \pm 2,0$ | $35,4 \pm 6,4$ |
| 666B | 25   | $10,4 \pm 1,3$ | $0,6 \pm 3,1$  |
|      | 100  | $53,2 \pm 1,1$ | $29,8 \pm 3,7$ |

**[687]** Одновременно с измерениями эхокардиографии отбирают образцы крови для определения соответствующей концентрации соединения в плазме, которая может быть представлена в виде значений  $IC_{50}$  и  $IC_{10}$ , которые представляют собой концентрацию, при которой фракционное укорочение составляет 50% и 10% от изолинии сократимости до введения дозы, соответственно.

Биологический пример В-4: Продольная эхокардиографическая оценка мышинной модели HCM

**[688]** Оценку сердечной функции *in vivo* с помощью эхокардиографии проводят с использованием ранее описанной мышинной модели семейной гипертрофической кардиомиопатии, которая получают в результате мутации аргинина и глутамина в остатке 403 (R403Q) гена тяжелой цепи альфа-миозина сердца (MHC) (Geisterfer-Lowrance *et al.*, Science. 1996 May 3;272(5262):731-4). Дисфункция сердца, фиброз и показатели гипертрофии сердца (включая толщину желудочковой стенки) увеличиваются с возрастом в этой мышинной модели (Geisterfer-Lowrance, *supra*; Jiang *et al.*, Science. 2013, 342(6154):111-4).

**[689]** R403Q мыши получают несущую среду или тестируемое соединение, составленное с пищей, в течение 24 недель. Измерения продольной эхокардиографии проводят каждые 4 недели. Измерения эхокардиографии проводят у мышей под изофлурановой (1–3%) анестезией. 2-D изображения левого желудочка в М-режиме получают в виде короткоосевой проекции. *In vivo* фракцию сокращения определяют анализом изображения в М-режиме со следующим расчетом:  $((\text{Конечный диастолический диаметр} - \text{конечный систолический диаметр}) / \text{Конечный диастолический диаметр} \times 100)$ .

Биологический пример В-5: Снижение фиброза на модели гипертрофии сердца у крыс

**[690]** Оценку снижения фиброза проводят с использованием крыс линии Dahl, чувствительных к соли (DSS), ранее сообщавшейся модели сердечной

недостаточности у крыс, вызванной гипертонией, с сохраненной фракцией выброса (Fillmore *et al.*, Mol Med. 2018, 24(1):3; Dahl *et al.*, J Exp Med. 1962, 115:1173-90). Крысы DSS, получавшие рацион с высоким содержанием соли, демонстрируют прогрессирующую сердечно-сосудистую дисфункцию, включая повышенное систолическое артериальное давление, диастолическую дисфункцию, гипертрофию сердца и фиброз сердца (Fillmore, *supra*; Dahl, *supra*, Sakata *et al.*, J Am Coll Cardiol. 2001 Jan;37(1):293-9; Kim-Mitsuyama *et al.*, Hypertens Res. 2004 Oct;27(10):771-9).

**[691]** Крысам DSS вводят несущую среду или тестируемое соединение, составленное с пищей с низким или высоким содержанием соли, в течение 6 недель. Периваскулярные и интерстициальные образцы сердечной ткани визуализируют и анализируют на % сердечного фиброза.

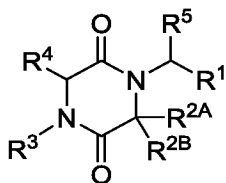
**[692]** Хотя вышеприведенное письменное описание соединений, применений и способов, описанных в данном документе, позволяет специалисту в данной области техники создавать и применять соединения, применения и способы, описанные в данном документе, специалисты в данной области техники поймут и оценят существование вариаций, комбинаций и эквивалентов конкретного варианта осуществления, способа и примеров в данном документе. Соединения, применения и способы, предложенные в данном документе, следовательно, не должны ограничиваться описанными выше вариантами осуществления, способами или примерами, а скорее охватывают все варианты осуществления и способы в пределах объема и сущности соединений, применений и способов, предложенных в данном документе.

**[693]** Все раскрытые в данном документе ссылки включены в качестве ссылки в полном объеме.



## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$R^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного пиридила;

$R^{2A}$ ,  $R^{2B}$  и  $R^3$  определены по любому из (i) – (iii):

(i)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил;

или

(ii)  $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил;

или

(iii)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклильное кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и

$R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила,

замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила;

$R^4$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил; и

$R^5$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

при этом, когда применяют одно или более положений (a) – (c), то  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, отличным от метила или метокси:

(a)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (i), и  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил;

(b)  $R^{2A}$  и  $R^3$  являются такими, как определено по (ii), и  $R^{2B}$  представляет собой 4-метоксифенил;

(c)  $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  являются такими, как определено по (iii), и  $R^3$  представляет собой 4-метоксифенилметил.

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

$R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;

$R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из H, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила; и

$R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил.

3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

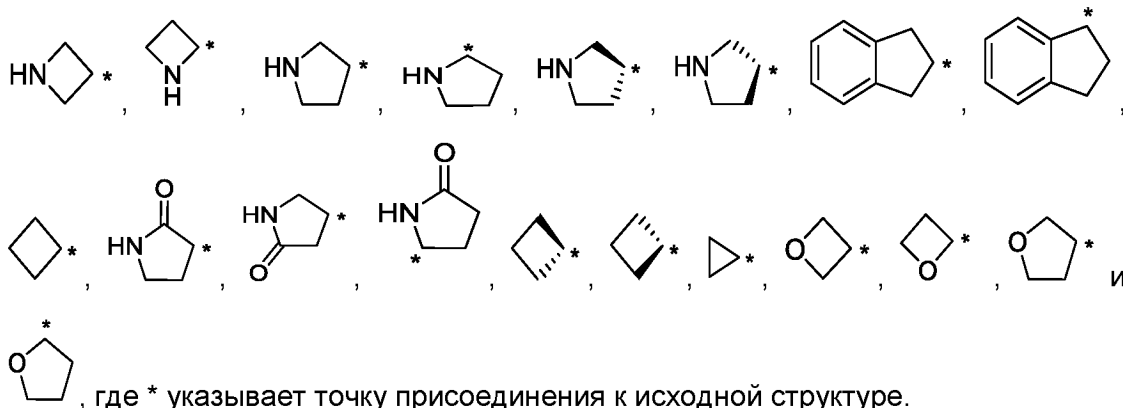
4. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридил.

5. Соединение по любому из пп. 2–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или более галогеновыми заместителями, выбранными из группы, состоящей из F и Cl.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  дополнительно замещен одним, двумя или тремя заместителями –CN.

7. Соединение по любому из пп. 2–6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.
8. Соединение по любому из пп. 2–6 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой H.
9. Соединение по любому из пп. 2–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.
10. Соединение по любому из пп. 2–9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  выбран из группы, состоящей из метила, гидроксиметила и изопропила.
11. Соединение по любому из пп. 2–9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой алкил, замещенный замещенным или незамещенным алкокси.
12. Соединение по любому из пп. 2–9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой алкил, замещенный замещенным или незамещенным оксетанилом.
13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой метил, замещенный незамещенным 3-оксетанилом.
14. Соединение по любому из пп. 2–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил.
15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой циклобутанил.
16. Соединение по любому из пп. 2–8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный гетероцикл.
17. Соединение по п. 16 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой оксетанил.
18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой 3-оксетанил.
19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $R^{2A}$  представляет собой H или замещенный или незамещенный алкил;  
 $R^{2B}$  представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный пиридил; и  
 $R^3$  представляет собой замещенный или незамещенный алкил.
20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой незамещенный алкил.
21. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2A}$  представляет собой H.

22. Соединение по любому из пп. 19–21 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой замещенный фенил или замещенный пиридил.
23. Соединение по любому из пп. 19–22 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси и замещенного алкила.
24. Соединение по любому из пп. 19–23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен -  $CF_3$ .
25. Соединение по любому из пп. 19–23 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2B}$  представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых замещен метокси.
26. Соединение по любому из пп. 19–25 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой незамещенный алкил.
27. Соединение по любому из пп. 19–26 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой изопропил.
28. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где:  
 $R^{2A}$  и  $R^{2B}$  взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием  $G^1$ , где  $G^1$  представляет собой замещенное или незамещенное циклоалкильное, замещенное или незамещенное циклоалкенильное, замещенное или незамещенное циклоалкинильное, или замещенное или незамещенное гетероциклильное кольцо, каждое из которых необязательно конденсировано с фенильным кольцом; и  
 $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного алкенила, замещенного или незамещенного алкинила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного циклоалкенила, замещенного или незамещенного циклоалкинила, замещенного или незамещенного гетероциклила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.
29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $G^1$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного 2,3-дигидро-1H-индена.
30. Соединение по пп. 28 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $G^1$  представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил или гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из:



31. Соединение по любому из пп. 28–30 или его фармацевтически приемлемая соль,



32. Соединение по любому из пп. 28–31 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $G^1$  замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из замещенного или незамещенного арила, замещенного или незамещенного гетероарила, замещенного или незамещенного алкоксикарбонила, замещенного или незамещенного аминоксила, замещенного или незамещенного ацила, замещенного или незамещенного аминосульфонил, замещенного или незамещенного аминокарбониламино и замещенного или незамещенного алкила.

33. Соединение по любому из пп. 28–32 или его фармацевтически приемлемая соль,



34. Соединение по любому из пп. 28–33 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклила и замещенного или незамещенного арила.

35. Соединение по любому из пп. 28–34 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из нитро, алкокси, галогена, циклоалкила, циано, алкенила, алкоксикарбонила, фенилкарбонила и алкила.

36. Соединение по любому из пп. 28–35 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой фенил, замещенный F и CN.

37. Соединение по любому из пп. 28–34 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой циклоалкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, циано и галогена.

38. Соединение по любому из пп. 28–34 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^3$  представляет собой алкил, замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, циано и галогена.
39. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой H.
40. Соединение по любому из пп. 1–38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^4$  представляет собой алкил, замещенный замещенным или незамещенным алкокси.
41. Соединение по любому из пп. 1–40 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^5$  представляет собой H.
42. Соединение по любому из пп. 1–41 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил или пиридинил, каждый из которых замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из циано, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, замещенного или незамещенного алкила и замещенного или незамещенного гетероцикла.
43. Соединение по любому из пп. 1–42 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный трифторметилом.
44. Соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений Таблицы 1, или его фармацевтически приемлемая соль.
45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.
46. Способ лечения заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 11–44 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45.
47. Способ по п. 46, отличающийся тем, что заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию.
48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что гипертрофическая кардиомиопатия является обструктивной или необструктивной или вызвана саркомерными и/или несаркомерными мутациями.
49. Способ по п. 46, отличающийся тем, что заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса.
50. Способ по п. 46, отличающийся тем, что заболевание сердца выбрано из группы, состоящей из диастолической дисфункции, первичной или вторичной рестриктивной кардиомиопатии, инфаркта миокарда и стенокардии, обструкции

выносящего тракта левого желудочка, гипертонической болезни сердца, врожденных пороков сердца, ишемии сердца, ишемической болезни сердца, диабетической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, правосторонней сердечной недостаточности, кардиоренального синдрома и инфильтративной кардиомиопатии.

51. Способ по п. 46, отличающийся тем, что заболевание сердца представляет собой или связано с одним или более состояниями, выбранными из группы, состоящей из физиологического старения сердца, диастолической дисфункции вследствие старения, гипертрофии левого желудочка и концентрического ремоделирования левого желудочка.
52. Способ лечения заболевания сердца или патологического состояния, связанного с гипертрофической кардиомиопатией, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по пп. 45.
53. Способ по п. 52, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из болезни Фабри, болезни Данона, митохондриальной кардиомиопатии и синдрома Нунан.
54. Способ лечения заболевания сердца или патологического состояния, которое связано с вторичным утолщением стенки левого желудочка, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45.
55. Способ по п. 54, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из гипертонии, пороков клапана сердца, аортального стеноза, регургитации митрального клапана, метаболических синдромов, диабета, ожирения, терминальной стадии почечной недостаточности, склеродермии, апноэ во сне, амилоидоза, болезни Фабри, болезни Фридрейха, атаксии Фридрейха, болезни Данона, синдрома Нунан и болезни Помпе.
56. Способ лечения заболевания сердца или патологического состояния, ассоциированного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45.

57. Способ лечения заболевания сердца или патологического состояния, выбранного из мышечных дистрофий и болезней накопления гликогена, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 45.
58. Способ ингибирования саркомера сердца, включающий приведение в контакт саркомера сердца с соединением по любому из пп. 1–44 или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией по п. 45.