

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190987 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.30(22) Дата подачи заявки
2017.08.25

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/20 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛИЗИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/380,063; 62/416,020

(32) 2016.08.26; 2016.11.01

(33) US

(62) 201990301; 2017.08.25

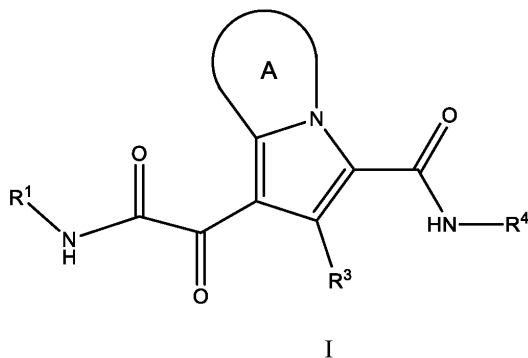
(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Ду Цзиньфа, Каплан Джошуа А.,
Киршберг Торстен А., Кобаяси
Тецуя, Лазервит Скотт Э., Ли Рик
Эндрю, Медли Джонатан Уильям,
Митчелл Майкл Л., Морганелли
Филип Энтони, Пён Хён-Чон, Шевик
София Л., Сквайерс Нил Х., Уоткинс
Уильям Дж. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящая заявка относится к замещенным конденсированным пирролам формулы I и содержащим их фармацевтическим композициям, которые ингибируют репликацию вируса гепатита В (HBV), а также к способам их получения и применения.



A1

202190987

202190987

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРРОЛИЗИНЫ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПРИОРИТЕТ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/380063, поданной 26 августа 2016 г., и 62/416020, поданной 1 ноября 2016 г., каждая из которых включена в настоящий документ во всей полноте для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящая заявка в целом относится к некоторым замещенным пирролизинам и фармацевтическим композициям, ингибирующим репликацию HBV, а также к способам их получения и применения.

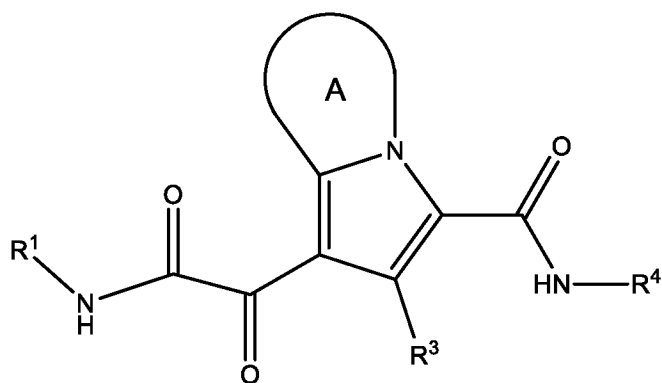
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Вирус гепатита В (HBV) представляет собой оболочечный, частично двухцепочечный ДНК-вирус. HBV представляет собой инфекционное заболевание, поражающее печень. Начальные симптомы инфекции могут включать рвоту, желтуху, вялость, потемнение мочи и боли в области живота. Хроническая инфекция HBV может привести к циррозу и раку печени. Доступные в настоящее время методы лечения могут ингибировать репликацию вируса и минимизировать повреждение печени; однако в настоящее время нет доступных методов лечения, которые могли бы надежно излечить инфекцию HBV.

[0004] Ввиду сохраняющейся распространенности инфекции HBV существует потребность в новых вариантах лечения, включая новые ингибиторы репликации HBV. Кроме того, особый интерес представляют соединения, способные ингибировать репликацию HBV при низком прогнозируемом метаболическом клиренсе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ;

каждый R^{1A} независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} галогеналкил, $-C(O)NR^X R^Y$, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1A} представляют собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 $-OH$ или $-NR^a R^b$, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-2} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, $-C(O)NR^X R^Y$ или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1B} представляют собой C_{3-6} циклоалкил или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо, C_{1-4} галогеналкил, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ алкил или 5-12-

членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1C} представляют собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^X независимо представляет собой $-H$, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Y независимо представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

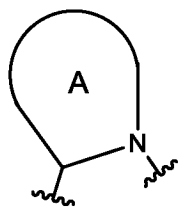
или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^a представляет собой $-H$, C_{1-3} алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^b представляет собой $-H$ или C_{1-3} алкил; или

R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;



фрагмент представляет собой пирролидин или 5-7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один атом азота, необязательно замещенный 1-6 группами R^2 ;

где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-OH$, или $-OC_{1-3}$ алкил;

R^3 представляет собой $-H$, галоген или C_{1-4} алкил;

R^4 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} ; и

каждый R^{1D} , R^{4A} и R^{4B} независимо представляют собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

[0006] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит один или более дополнительных терапевтических агентов.

[0007] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ ингибирования репликации HBV, включающий введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму (например, человеку).

[0008] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом HBV, включающий введение индивидууму (например, человеку), нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Согласно некоторым вариантам реализации способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом HBV, включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов.

[0009] Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии.

[0010] Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом HBV.

[0011] Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом HBV.

[0012] Также предложены наборы, содержащие соединения или их фармацевтически приемлемые соли или фармацевтические композиции указанных соединений. Также предложены изделия, содержащие единичную дозу соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Также предложены способы получения соединений согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0013] Нижеследующее описание приведено исходя из того, что настоящее описание следует рассматривать как пример предложенного изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными иллюстративными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем изобретении, приведены для удобства и не должны истолковываться как ограничивающие формулу изобретения каким-либо образом. Варианты реализации, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами реализации, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

I. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0014] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем изобретении, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Черточка перед или в конце химической группы приведена в целях удобства для указания точки присоединения к исходному фрагменту; химические группы могут быть изображены с одной или несколькими черточками или без них, не теряя своего обычного значения. Префикс, такой как «C_{u-v}»

или (C_u-C_v), указывает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода, где u и v являются целыми числами. Например, « C_{1-6} алкил» означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода.

[0015] «Алкил» представляет собой линейный или разветвленный насыщенный одновалентный углеводород. Например, алкильная группа может содержать от 1 до 10 атомов углерода (т.е., (C_{1-10}) алкил), или от 1 до 8 атомов углерода (т.е., (C_{1-8}) алкил), или от 1 до 6 атомов углерода (т.е., (C_{1-6}) алкил), или от 1 до 4 атомов углерода (т.е., (C_{1-4}) алкил). Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил (Me, $-CH_3$), этил (Et, $-CH_2CH_3$), 1-пропил (n -Pr, n -пропил, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (i -Pr, *изопропил*, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (n -Bu, n -бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (i -Bu, *изобутил*, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (s -Bu, *втор-бутил*, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (t -Bu, t -бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (n -пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$) и октил ($-(CH_2)_7CH_3$).

[0016] «Алкокси» относится к группе $-O$ -алкила, где алкил является таким, как определено выше. Например, C_{1-4} алкокси относится к $-O$ -алкильной группе, содержащей от 1 до 4 атомов углерода.

[0017] «Алкинил» представляет собой линейный или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной связью. Например, алкинильная группа может содержать от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C_{2-8} алкин), или от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C_{2-6} алкинил), или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C_{2-4} алкинил). Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил ($-C\equiv CH$), пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$) и $-CH_2-C\equiv C-CH_3$.

[0018] В настоящем изобретении термин «гало» или «галоген» относится к фтору ($-F$), хлору ($-Cl$), бромю ($-Br$) и йоду ($-I$).

[0019] В настоящем изобретении термин «галогеналкил» относится к алкилу, как определено в настоящем изобретении, где один или более атомов водорода алкила независимо заменены галогеновым заместителем, который может быть одинаковым или различным. Например, C₁₋₄галогеналкил представляет собой C₁₋₄алкил, где один или более атомов водорода C₁₋₄алкила заменены галогеновым заместителем. Примеры галогеналкильных групп включают, но не ограничиваются ими, фторметил, фторхлорметил, дифторметил, дифторхлорметил, трифторметил, 1,1,1-трифторэтил и пентафторэтил.

[0020] В настоящем изобретении термин «арил» относится к одиночному полностью углеродному ароматическому кольцу или к конденсированной полностью углеродной многокольцевой системе, в которой по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Например, согласно некоторым вариантам реализации арильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, от 6 до 14 атомов углерода или от 6 до 12 атомов углерода. Арил включает фенильный радикал. Арил также включает конденсированные многокольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), содержащие примерно от 9 до 20 атомов углерода, в которых по меньшей мере одно кольцо является ароматическим, а другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими (т.е. карбоцикл). Такая конденсированная многокольцевая система необязательно замещена одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) оксогруппами на любой части карбоцикла в конденсированной многокольцевой системе. Кольца конденсированной многокольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсации, спиро и мостиковыми связями, если это допускается требованиями валентности. Следует также понимать, что когда ссылаются на определенный диапазон атомов арила (например, 6-10 членный арил), диапазон атомов приведен для всех кольцевых атомов арила. Например, 6-членный арил будет включать фенил и 10-членный арил будет включать нафтил и 1,2,4,3-тетрагидронафтил. Неограничивающие примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, инденил, нафтил, 1, 2, 3, 4-тетрагидронафтил, антраценил и тому подобное.

[0021] В настоящем изобретении термин «гетероарил» относится к одиночному ароматическому кольцу, которое содержит по меньшей мере один атом в кольце, отличный от углерода, где указанный атом выбран из группы, состоящей из кислорода, азота и серы; «гетероарил» также включает конденсированные многокольцевые

системы, которые содержат по меньшей мере одно такое ароматическое кольцо, конденсированные многокольцевые системы которого описываются далее. Таким образом, «гетероарил» включает одиночные ароматические кольца с примерно от 1 до 6 атомами углерода и примерно 1-4 гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из кислорода, азота и серы. Атомы серы и азота могут также присутствовать в окисленной форме, при условии, что кольцо является ароматическим. Типичные гетероарильные кольцевые системы включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пиримидинил, оксазолил или фурил. «Гетероарил» также включает конденсированные многокольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 кольца), где гетероарильная группа, как определено выше, конденсирована с одним или несколькими кольцами, выбранными из гетероариллов (с образованием, например, 1,8-нафтиридинила), гетероциклов (с образованием, например, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинила), карбоциклов (с образованием, например, 5,6,7,8-тетрагидрохинолила) и арилов (с образованием, например, индазолила) с образованием конденсированной многокольцевой системы. Таким образом, гетероарил (одно ароматическое кольцо или конденсированная многокольцевая система) содержит примерно 1-20 атомов углерода и примерно 1-6 гетероатомов в гетероарильном кольце. Такие конденсированные многокольцевые системы могут быть необязательно замещены одной или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) оксогруппами в карбоциклических или гетероциклических частях конденсированного кольца. Кольца конденсированной многокольцевой системы могут быть соединены друг с другом посредством конденсации, спиро и мостиковыми связями, если это допускается требованиями валентности. Следует понимать, что отдельные кольца в конденсированных многокольцевых системах могут быть соединены в любом порядке относительно друг друга. Следует понимать, что точка присоединения гетероарильной или гетероарильной конденсированной многокольцевой системы может находиться у любого подходящего атома гетероарила или гетероарильной конденсированной многокольцевой системы, включая атом углерода и гетероатом (например, азот). Следует также понимать, что когда ссылаются на определенный диапазон количества атомов гетероарила (например, 5-10-членный гетероарил), данный диапазон количества атомов указан для всех кольцевых атомов гетероарила и включает атомы углерода и гетероатомы. Например, 5-членный гетероарил будет включать тиазолил и 10-членный гетероарил будет включать хинолинил. Примеры гетероариллов включают, но не ограничиваются ими, пиридил, пирролил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразолил, тиенил, индолил,

имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, оксадиазолил, тиадиазолил, хинолил, изохинолил, бензотиазолил, бензоксазолил, индазолил, хиноксалил, хиназолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинилбензофуранил, бензимидазолил, тианафенил, пирроло[2,3-b]пиридинил, хиназолинил-4(3H)-он и триазолил.

[0022] Термин «циклоалкил» относится к одиночному насыщенному или частично ненасыщенному полностью углеродному кольцу, содержащему от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C₃₋₂₀ циклоалкил), например от 3 до 12 кольцевых атомов, например от 3 до 10 кольцевых атомов. Термин «циклоалкил» также включает конденсированные насыщенные и частично ненасыщенные полностью углеродные многокольцевые системы (например, кольцевые системы, содержащие 2, 3 или 4 карбоциклических колец). Соответственно, циклоалкил включает полициклические карбоциклы, такие как бициклические карбоциклы (например, бициклические карбоциклы, содержащие примерно от 6 до 12 кольцевых атомов углерода, такие как бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[2.1.1]гексан) и полициклические карбоциклы (например, трициклические и тетрациклические карбоциклы с примерно до 20 кольцевыми атомами углерода). Кольца конденсированных многокольцевых систем могут быть соединены друг с другом посредством конденсации, спиро и мостиковыми связями, если это допускается требованиями валентности. Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил и 1-циклогекс-3-енил.

[0023] В настоящем изобретении термин «гетероциклил» или «гетероцикл» относится к одному насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или неароматической многокольцевой системе, которая содержит по меньшей мере один гетероатом в кольце (т.е., по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный от кислорода, азота и серы). Если не указано иное, гетероциклильная группа содержит от 5 до примерно 20 кольцевых атомов, например от 3 до 12 кольцевых атомов, например от 5 до 10 кольцевых атомов. Таким образом, указанный термин включает одиночные насыщенные или частично ненасыщенные кольца (например, 3, 4, 5, 6 или 7-членные кольца), содержащие примерно от 1 до 6 кольцевых атомов углерода и от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота и серы в кольце. Кольца конденсированной многокольцевой системы (например, бициклического гетероциклила) могут быть соединены друг с

другом посредством конденсации, спиро и мостиковыми связями, если это допускается требованиями валентности. Гетероциклы включают, но не ограничиваются ими, азетидин, азиридин, имидазолидин, морфолин, оксиран (эпоксид), оксетан, тиетан, пиперазин, пиперидин, пиразолидин, пиперидин, пирролидин, пирролидинон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, дигидропиридин, тетрагидропиридин, хинуклидин, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил, 2-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил, 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил, 2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил, 2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил, 4-азаспиро[2.4]гептан-4-ил, 5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил и тому подобное.

[0024] В настоящем изобретении термин «оксо» относится к =O.

[0025] «Соединение согласно настоящему изобретению» включает соединения, раскрытые в настоящем изобретении, например, соединение согласно настоящему изобретению включает соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV), включая соединения примеров 1 - 32. Также включены соединения примеров 1-49. Кроме того, включены соединения примеров 1 - 152.

[0026] В настоящем изобретении термин «лечение» или «лечить» представляет собой подход для получения преимущественных или желаемых результатов. Для целей настоящего описания преимущественные или желаемые результаты включают, но не ограничиваются ими, облегчение симптома и/или уменьшение степени тяжести симптома и/или предотвращение ухудшения симптома, связанного с заболеванием или состоянием. Согласно одному из вариантов реализации «лечение» или «лечить» включает одно или более из следующего: а) ингибирование заболевания или состояния (например, уменьшение одного или нескольких симптомов, вызванных заболеванием или состоянием, и/или уменьшение степени тяжести заболевания или состояния); б) замедление или остановку развития одного или более симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, задержка ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния); и в) облегчение заболевания или состояния, например, вызвавшее регресс клинических симптомов, улучшение состояния болезни, задержку прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление выживаемости.

[0027] В настоящем изобретении термин «задержка» развития заболевания или состояния означает отсрочку, затруднение, замедление, сдерживание, стабилизацию и/или перенос развития заболевания или состояния. Указанная задержка может быть разной продолжительности по времени, в зависимости от истории болезни и/или индивидуума, подлежащего лечению. Как очевидно специалисту в данной области техники, достаточная или значительная задержка может, по сути, включать предотвращение, поскольку у индивидуума не развивается болезнь или состояние.

[0028] В настоящем изобретении термин «предотвращение» или «предотвращать» относится к режиму, который защищает от начала заболевания или расстройства, так что клинические симптомы заболевания не развиваются. Таким образом, «предотвращение» относится к введению терапии (например, введению терапевтического вещества) субъекту до того, как признаки заболевания обнаруживаются у субъекта (например, введение терапевтического вещества субъекту в отсутствие обнаруживаемого инфекционного агента (например, вируса) у субъекта). Субъектом может быть индивидуум, подверженный риску развития заболевания или расстройства, такой как индивидуум, у которого есть один или более факторов риска, которые, как известно, связаны с развитием или началом заболевания или расстройства. Таким образом, согласно некоторым вариантам реализации термин «предотвращение инфекции, вызванной вирусом HBV» относится к введению субъекту, у которого нет обнаруживаемой инфекции, вызванной вирусом HBV, лекарственного средства против HBV. Следует понимать, что субъектом для профилактической терапии против HBV может быть индивидуум, подверженный риску контакта с вирусом HBV. Следует также понимать, что для предотвращения не требуется показатель успеха 100%. В некоторых случаях предотвращение можно понимать как снижение риска заражения, но не как полное устранение возникновения инфекции.

[0029] Используемый в настоящем изобретении индивидуум с «риском» представляет собой индивидуума с риском развития состояния, подлежащего лечению. У индивидуума с «риском» может быть или не быть обнаруженное заболевание или состояние, и может или не может быть выявлено обнаружимое заболевание до лечения описанными в настоящем изобретении способами. «С риском» означает, что индивидуум имеет один или более так называемых факторов риска, которые являются измеряемыми параметрами, которые коррелируют с развитием заболевания или

состояния и известны в данной области. Индивидуум, имеющий один или более из указанных факторов риска, имеет более высокую вероятность развития заболевания или состояния, чем индивидуум без указанных факторов риска.

[0030] В настоящем изобретении термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» относится к количеству, которое является эффективным для вызывания желаемого биологического или медицинского ответа, включая количество соединения, которое при введении субъекту для лечения заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. Эффективное количество будет варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, возраста, веса и т. д. субъекта, подлежащего лечению. Эффективное количество может включать диапазон количеств. Как понятно в данной области техники, эффективное количество может быть в одной или нескольких дозах, т.е., однократная доза или множество доз могут потребоваться для достижения желаемого конечного показателя лечения. Эффективное количество может быть рассмотрено в контексте введения одного или более терапевтических агентов, и один агент может считаться указанным в эффективном количестве, если в комбинации с одним или более другими агентами желательный или полезный результат может быть или достигнут. Подходящие дозы любых совместно вводимых соединений могут быть необязательно снижены вследствие комбинированного действия (например, аддитивных или синергических эффектов) соединений.

[0031] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает, без ограничения, адъювант, носитель, вспомогательное вещество, скользящее вещество, подслащивающий агент, разбавитель, консервант, краситель/красящее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США как приемлемый для использования у людей или домашних животных.

[0032] В настоящем изобретении термин «совместное введение» включает введение единичных доз соединений, описанных в настоящем изобретении, до или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов, например, введение соединения, раскрытого в настоящем изобретении, в течение

нескольких секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, согласно некоторым вариантам реализации сначала вводят единичную дозу соединения согласно настоящему изобретению, затем вводят в течение секунд или минут единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. Альтернативно, согласно другим вариантам реализации сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, а затем вводят единичную дозу соединения согласно настоящему изобретению в течение секунд или минут. Согласно некоторым вариантам реализации сначала вводят единичную дозу соединения согласно настоящему изобретению, с последующим введением после периода времени (например, 1-12 часов) единичной дозы одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно другим вариантам реализации сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, с последующим введением после периода времени (например, 1-12 часов) единичной дозы соединения согласно настоящему изобретению. Совместное введение соединения, описанного в настоящем изобретении, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как правило, относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем изобретении, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, так что терапевтически эффективные количества каждого агента присутствуют в организме пациента.

[0033] Предложены также фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, таутомерные формы, полиморфы и пролекарства соединений, описанных в настоящем изобретении. «Фармацевтически приемлемые» или «физиологически приемлемые» относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим материалам, которые подходят для получения фармацевтической композиции, подходящей для ветеринарного фармацевтического применения или фармацевтического применения в организме человека.

[0034] Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены и/или составлены в виде фармацевтически приемлемых солей или, при необходимости, в виде свободного основания. Фармацевтически приемлемые соли представляют собой нетоксичные соли формы свободного основания соединения, которые обладают требуемой фармакологической активностью свободного основания. Указанные соли могут быть получены из неорганических или органических кислот или оснований.

Например, соединение, которое содержит основной азот, может быть получено в виде фармацевтически приемлемой соли путем приведения в контакт соединения с неорганической или органической кислотой. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексан-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксиленсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других подходящих фармацевтически приемлемых солей приведены в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0035] Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, описанных в настоящем изобретении, также включают соли, полученные из соответствующего основания, такого как щелочной металл (например, натрий, калий), щелочноземельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой C_1-C_4 алкил). Также включены соли присоединения оснований, такие как соли натрия или калия.

[0036] Также предложены соединения, описанные в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или их смесь, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, можно заменить атомом дейтерия или D, где n представляет собой число атомов водорода в молекуле. Как известно в области техники атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повысить устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть полезны для увеличения периода полувыведения описанных в настоящем изобретении соединений или их фармацевтически приемлемых солей, его изомера или их смеси при введении млекопитающему. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют известными в данной области способами, например, с использованием исходных веществ, в которых один или более атомов водорода замещены дейтерием.

[0037] Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, также включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. Замещение изотопами, излучающими позитрон, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , может быть полезно для позитронной эмиссионной томографии (PET) для изучения активности рецептора субстрата. Изотопно-меченые соединения формулы (I), в целом, могут быть получены традиционными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в примерах, как изложено ниже, с использованием подходящего изотопно-меченного реагента вместо немеченного реагента, используемого ранее.

[0038] Соединения описанных в настоящем изобретении вариантов реализации или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или, как (*D*)- или (*L*)- для аминокислот. Настоящее описание включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)- изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием традиционных методов, например, с помощью хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ). Когда описанные в настоящем изобретении соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, если не указано иное, предполагается, что указанные соединения включают оба геометрических изомеров *E* и *Z*. Аналогичным образом, все таутомерные формы также включены. Если соединения представлены в их хиральной форме, подразумевается, что указанный вариант реализации включает, но не ограничивается ими, конкретную диастереомерно или энантиомерно обогащенную форму. Если хиральность не указана, но присутствует, подразумевается, что указанный вариант реализации относится либо к конкретной диастереомерно или энантиомерно обогащенной форме; либо к рацемической или скальмической смеси

такого соединения(й). В настоящем изобретении термин «скальмическая смесь» представляет собой смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1:1.

[0039] «Стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных теми же связями, но имеющему различные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее описание предполагает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими при наложении зеркальными изображениями друг друга.

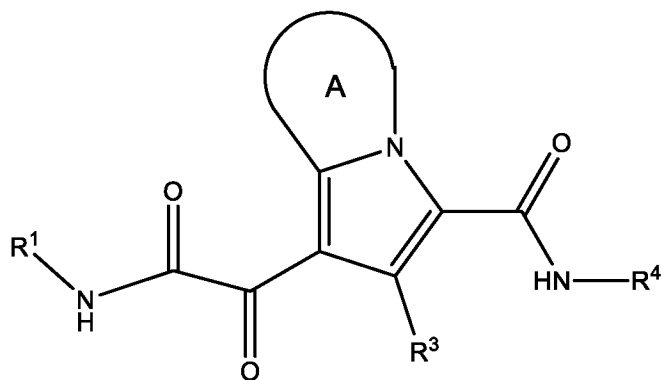
[0040] «Таутомер» относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Настоящее описание включает таутомеры любых указанных соединений.

[0041] «Сольват» образован взаимодействием растворителя и соединения. Сольваты солей соединений, описанных в настоящем изобретении, также предложены. Также предложены гидраты соединений, описанных в настоящем изобретении.

[0042] «Пролекарство» представляет собой биологически неактивное производное лекарственного средства, которое после введения в организм человека превращается в биологически активное исходное лекарственное средство в соответствии с каким-либо химическим или ферментативным путем.

II. СОЕДИНЕНИЯ

[0043] В настоящем изобретении предложено соединение формулы (I):



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,
где:

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ;

каждый R^{1A} независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} галогеналкил, $-C(O)NR^X R^Y$, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1A} представляют собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 $-OH$ или $-NR^a R^b$, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-2} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, $-C(O)NR^X R^Y$ или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1B} представляют собой C_{3-6} циклоалкил или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо, C_{1-4} галогеналкил, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ алкил или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1C} представляют собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^X независимо представляет собой $-H$, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Y независимо представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z

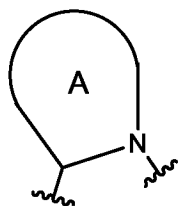
или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z

где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^a представляет собой $-H$, C_{1-3} алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^b представляет собой $-H$ или C_{1-3} алкил; или

R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;



фрагмент представляет собой пирролидин или 5-7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один атом азота, необязательно замещенный 1-6 группами R^2 ;

где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, $-OH$, или $-OC_{1-3}$ алкил;

R^3 представляет собой $-H$, галоген или C_{1-4} алкил;

R^4 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} ; и

каждый R^{1D} , R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

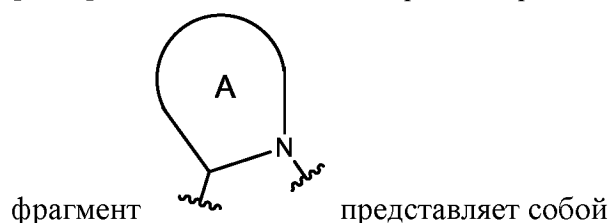
[0044] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^4 представляет собой

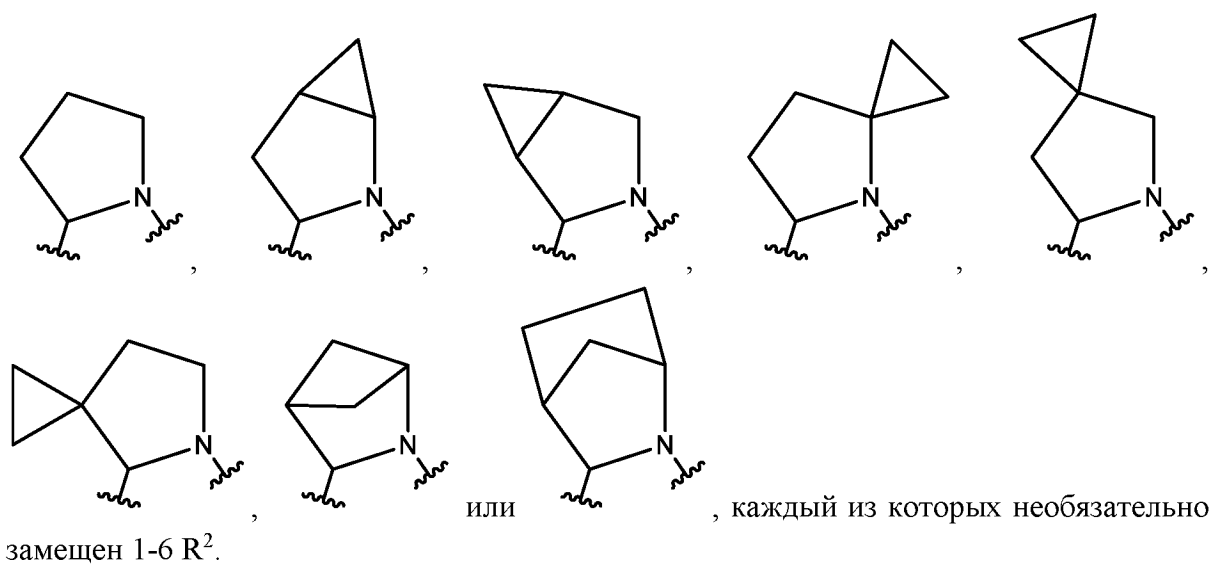
фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{4A} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^4 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) каждый R^{1D} R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) каждый R^{4A} независимо представляет собой Cl , F , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ или $-CN$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) каждый R^{4A} независимо представляет собой Cl , F , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$ или $-CN$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) каждый R^{4B} независимо представляет собой Cl , F , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ или $-CN$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) каждый R^{4B} независимо представляет собой Cl , F , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$ или $-CN$.

[0045] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^4 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из F , Cl , CF_3 и CHF_2 . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^4 представляет собой пиридин-4-ил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из F , Cl , CF_3 и CHF_2 .

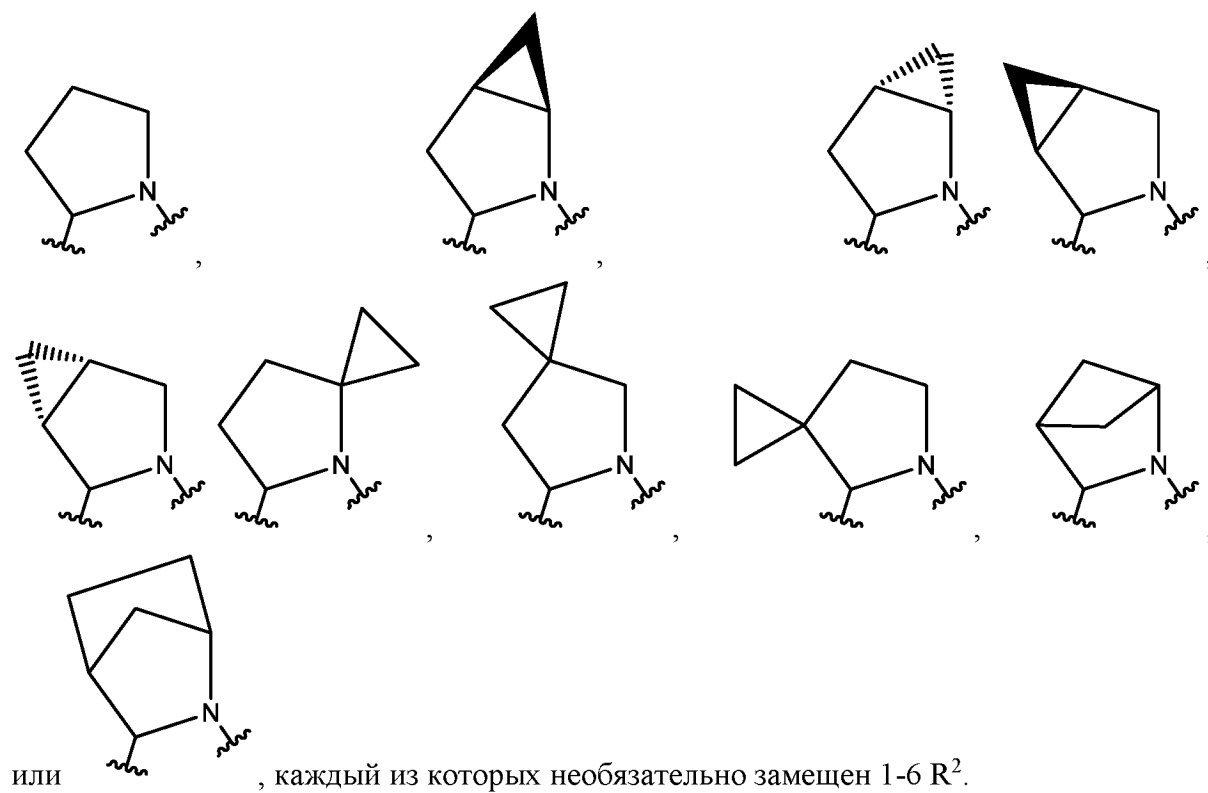
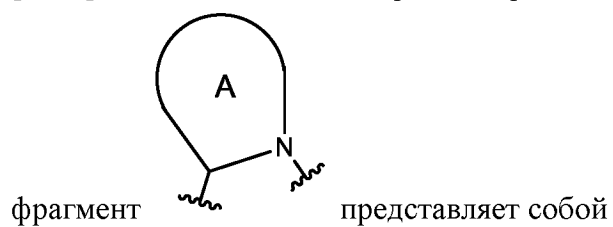
[0046] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) или (II) R^3 представляет собой $-Cl$ или $-CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) или (II) R^3 представляет собой $-CH_3$.

[0047] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I)

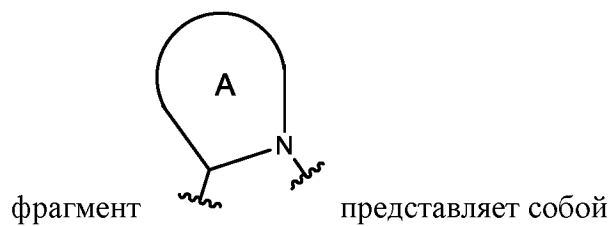




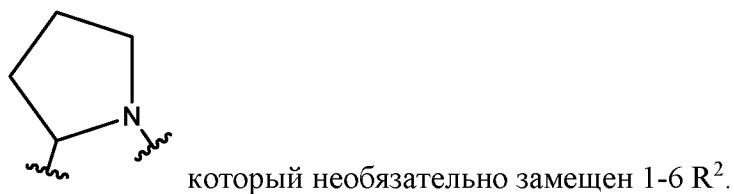
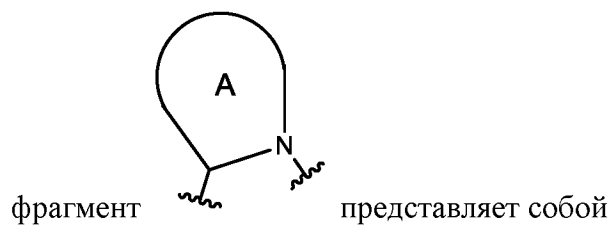
[0048] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I)



[0049] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I)



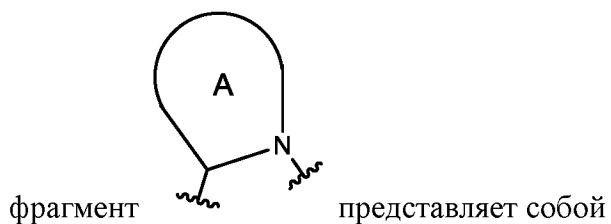
[0050] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I)

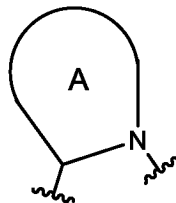


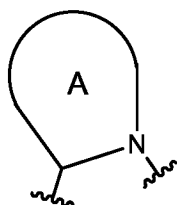
[0051] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) фрагмент



[0052] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I)

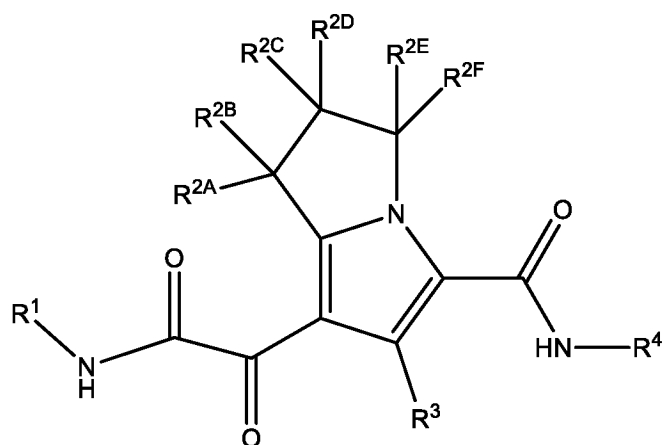


[0053] Во избежание неоднозначности, если фрагмент  представляет собой пирролидин или 5-7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один атом азота, указанный один атом азота относится к азоту, изображенному в структуре



[0054] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) каждый R² независимо представляет собой C₁-алкил, -ОН или -ОС₁₋₃ алкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) каждый R² независимо представляет собой представляет собой -СН₃ или ОН.

[0055] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) соединение представляет собой соединение формулы (II)



Формула II

[0056] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) соединение представляет собой соединение формулы (II) где:

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ;

каждый R^{1A} независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} галогеналкил, $-C(O)NR^X R^Y$, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1A} представляют собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 $-OH$ или $-NR^a R^b$, C_{1-4} алкокси, C_{1-2} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, $-C(O)NR^X R^Y$ или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1B} представляют собой C_{3-6} циклоалкил или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо, C_{1-4} галогеналкил, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ алкил или $-C(O)OC_{1-4}$ алкил;

каждый R^X независимо представляет собой $-H$, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Y независимо представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z

или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z

где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^a представляет собой $-H$, C_{1-3} алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^b представляет собой $-H$ или C_{1-3} алкил; или

R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z

каждый из R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{2E} и R^{2F} независимо представляет собой $-H$, галоген, C_{1-3} алкил, $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкил, или R^{2C} или R^{2D} могут быть взяты вместе с R^{2E} или R^{2F} с образованием циклопропильной группы;

R^3 представляет собой галоген или метил;

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} ; и

каждый R^{1D} , R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой $-\text{CN}$, галоген, C_{1-4} алкил, $-\text{OC}_{1-4}$ алкил, $-\text{OC}_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

[0057] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) или (II) R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ;

каждый R^{1A} независимо представляет собой галоген, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-2} галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1A} представляют собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1B} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 $-\text{OH}$ или $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, C_{1-4} алкокси, C_{1-2} галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1B} представляют собой 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо, C_{1-4} галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алкил;

каждый R^{X} независимо представляет собой $-\text{H}$, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{Z} , 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{Z} ;

каждый R^Y независимо представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z

где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^a представляет собой $-H$, C_{1-3} алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^b представляет собой $-H$ или C_{1-3} алкил; или

R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

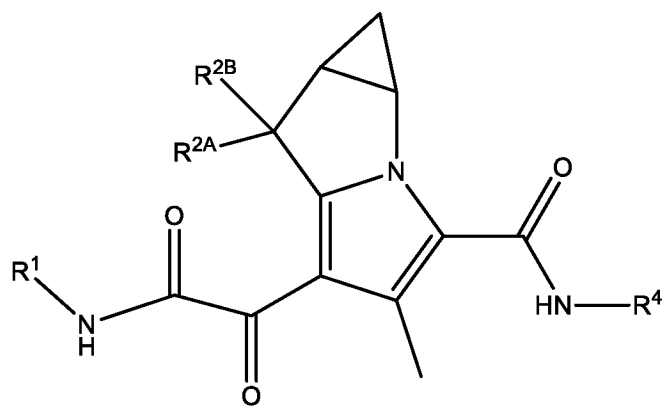
каждый из R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{2E} , и R^{2F} независимо представляет собой $-H$, галоген, C_{1-3} алкил, $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкил, или R^{2C} или R^{2D} могут быть взяты вместе с R^{2E} или R^{2F} с образованием циклопропильной группы;

R^3 представляет собой галоген или метил;

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} ; и

каждый R^{1D} , R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

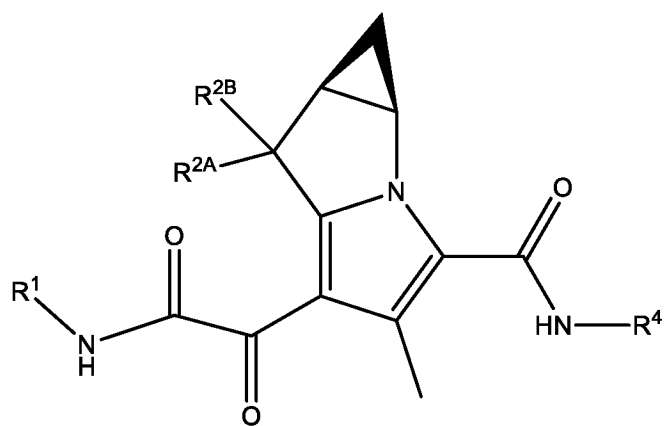
[0058] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) или (II) соединение представляет собой соединение формулы (III)



Формула III

где R^1 , R^{2A} , R^{2B} и R^4 являются такими, как определено для (I), (II), (III), (IIIa) или (IV), или любой их комбинации.

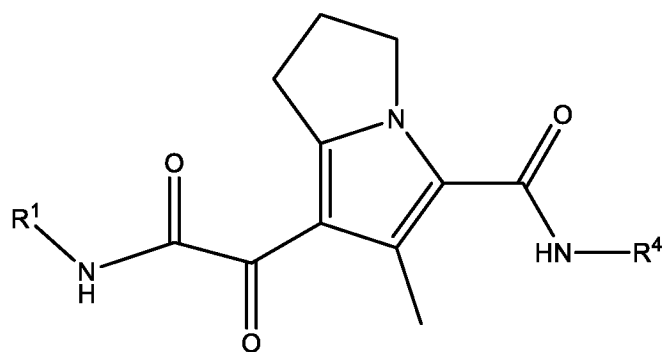
[0059] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), или (III) соединение представляет собой соединение формулы (IIIa)



Формула IIIa

где R^1 , R^{2A} , R^{2B} и R^4 являются такими, как определено для формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV), или любой их комбинации.

[0060] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) или (II) соединение представляет собой соединение формулы (IV):



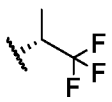
Формула IV

где R^1 и R^4 являются такими, как определено для являются такими, как определено для формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV), или любой их комбинации.

[0061] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} .

[0062] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 C_{1-2} галогеналкилами. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой метил, этил, пропил, бутил или пентил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой этил или бутил, необязательно замещенный C_{1-2} галогеналкилом.

[0063] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III),

(IIIa) или (IV) R^1 представляет собой  или .

[0064] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой этил, пропил или бутил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , где каждый R^{1A} независимо представляет собой C_{1-2} галогеналкил, -OH, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}алкил)$ или $-C(O)N(C_{1-3}алкил)_2$.













ИЛИ

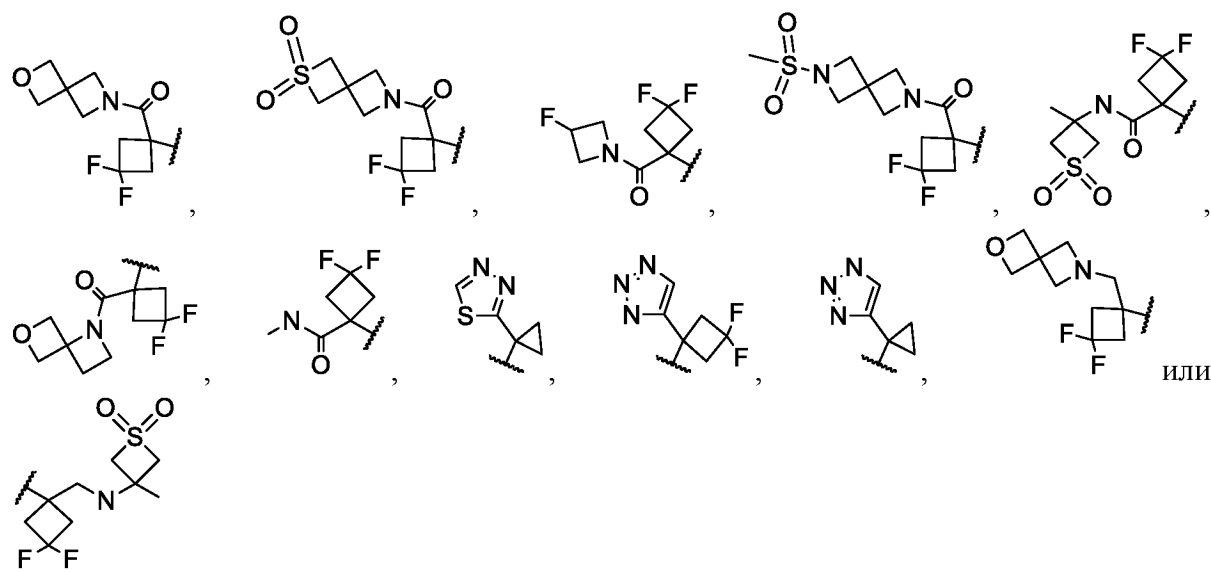





29

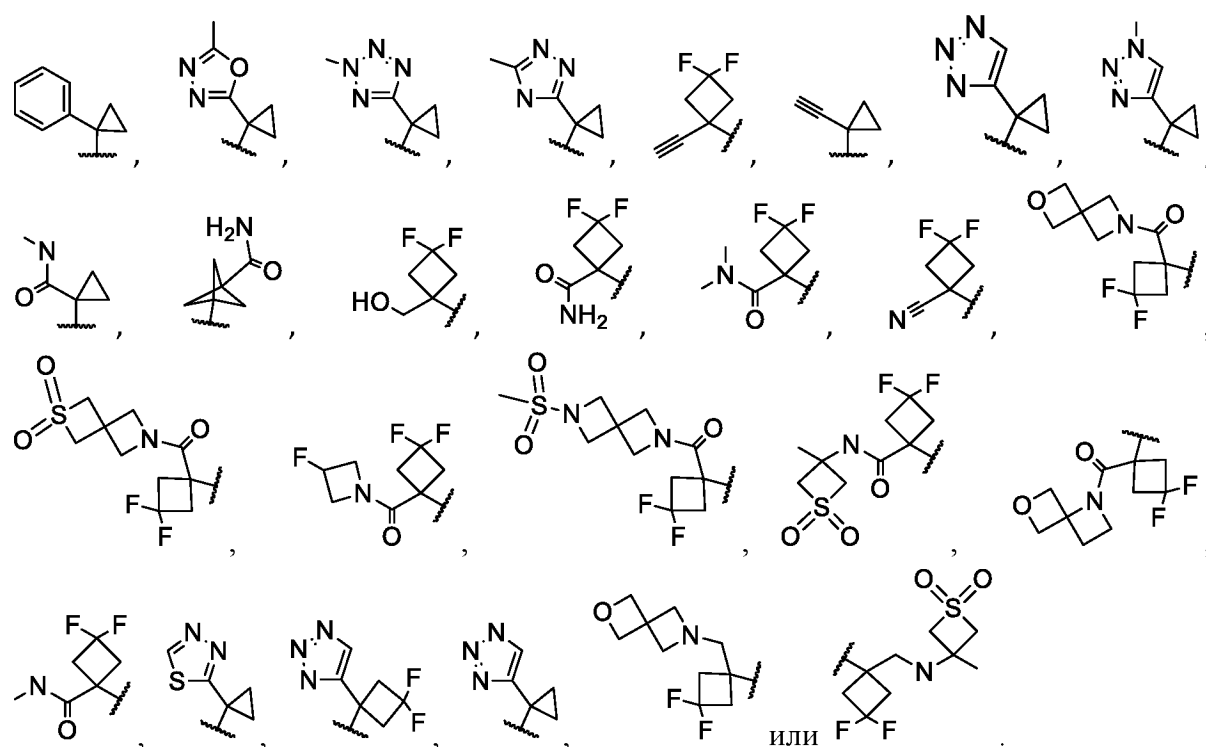
замещенный 1-3 R^{1Z} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) 1 или 2 R^{1B} необязательно представляют собой фтор и один R^{1B} представляет собой $-CH_2NR^aR^b$, где R^a представляет собой тиепанил, замещенный 1-3 оксо или метильными группами или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил и R^b представляет собой $-H$ или R^a и R^b вместе образуют 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) 1 или 2 R^{1B} необязательно представляют собой фтор и один R^{1B} представляет собой $-C(O)NR^XR^Y$, где R^X представляет собой метил или тиепанил, необязательно замещенный 1-3 оксо или метильными группами, R^Y представляет собой $-H$, или R^X и R^Y вместе образуют 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-тия-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, азетидинил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, которые независимо представляют собой фтор, оксо, метил или $-S(O)_2CH_3$.

[0067] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой

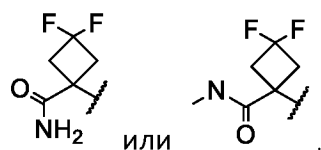


[0068] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой C_{3-5} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , где каждый R^{1B} независимо представляет собой галоген, этинил, $-CN$, C_1 -залкил, замещенный $-OH$ или $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^XR^Y$, фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} .

[0071] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой

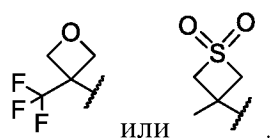


[0073] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой

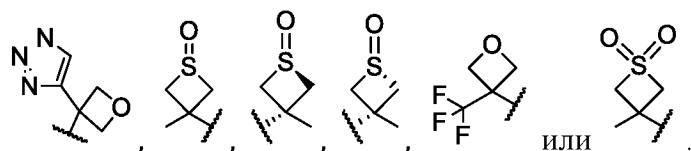


[0074] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой 3-5-членный моноциклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой оксетанил или тиетанил, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-3} -алкил, $-CF_3$ или оксо.

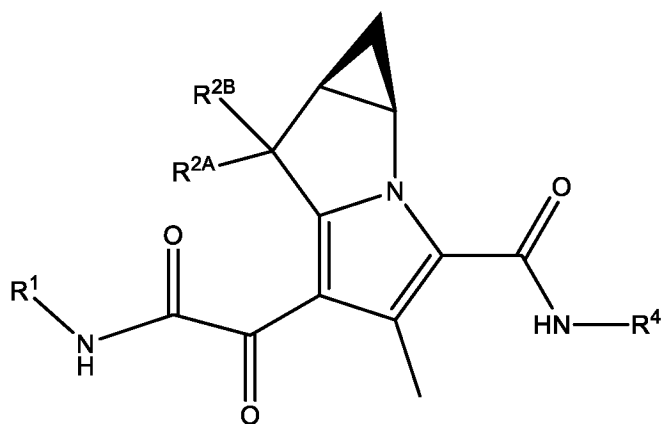
[0075] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой:



[0076] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой



[0077] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II) или (III) соединение представляет собой соединение формулы (IIIa)



Формула IIIa

где:

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или R^1 представляет собой 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ;

каждый R^{1A} независимо представляет собой C_{1-2} галогеналкил;

каждый R^{1B} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним NR^aR^b , C_{1-2} галогеналкил $-C(O)NR^XR^Y$, или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1B} представляют собой C_{3-6} циклоалкил или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^X независимо представляет собой $-H$, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Y независимо представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z

или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3

гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}\text{алкил}$ или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо, C_{1-4} галогеналкил;

каждый R^a представляет собой $-\text{H}$, C_{1-3} алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^b представляет собой $-\text{H}$ или C_{1-3} алкил; или

R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z

каждый R^{2A} и R^{2B} представляет собой $-\text{H}$;

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$ или $-\text{CN}$ и каждый R^{4B} независимо представляет собой Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$ или $-\text{CN}$; и

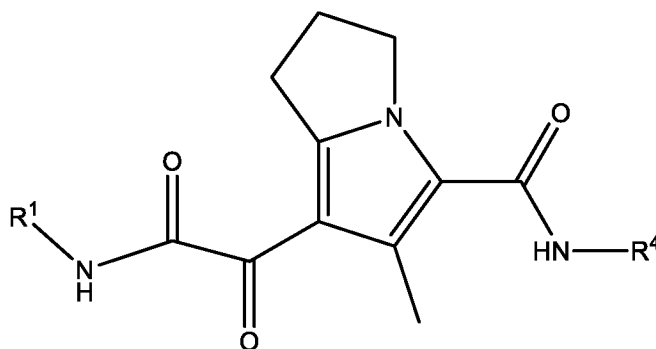
каждый R^{1D} независимо представляет собой $-\text{CN}$, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил.

[0078] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III) или (IIIa) R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , один или два R^{1B} необязательно представляют собой галоген и один R^{1B} представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, R^X представляет собой C_{1-6} алкил, R^Y представляет собой $-\text{H}$, или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ; где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}\text{алкил}$, R^{2A} и R^{2B} представляют собой $-\text{H}$; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} ; и каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляют собой $-\text{CN}$, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III) или (IIIa) R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил,

необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , один или два R^{1B} необязательно представляют собой галоген и один R^{1B} представляет собой $-C(O)NR^XR^Y$, R^X представляет собой C_{1-6} алкил, R^Y представляет собой $-H$, или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ; где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил, R^{2A} и R^{2B} представляют собой $-H$; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} ; и каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляют собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

[0079] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III) или (IIIa) R^1 представляет собой циклобутил, необязательно замещенный 1-3 R^{1B} , один или два R^{1B} необязательно представляют собой фтор и один R^{1B} представляет собой $-C(O)NR^XR^Y$, R^X представляет собой C_{1-6} алкил, R^Y представляет собой $-H$, R^{2A} и R^{2B} представляют собой $-H$; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , которые независимо представляют собой Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$ или $-CN$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (III) или (IIIa) R^1 представляет собой циклобутил, необязательно замещенный 1-3 R^{1B} , один или два R^{1B} необязательно представляет собой фтор и один R^{1B} представляет собой $-C(O)NR^XR^Y$, R^X представляет собой C_{1-6} алкил, R^Y представляет собой $-H$, R^{2A} и R^{2B} представляют собой $-H$; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , которые независимо представляют собой Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ или $-CN$.

[0080] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I) или (II) соединение представляет собой соединение формулы (IV):



Формула IV

где:

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или R^1 представляет собой 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ;

каждый R^{1A} независимо представляет собой C_{1-2} галогеналкил;

каждый R^{1B} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним NR^aR^b , C_{1-2} галогеналкил $-C(O)NR^XR^Y$ или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1B} представляют собой 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^X независимо представляет собой $-H$, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Y независимо представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z

или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z

где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо, C_{1-4} галогеналкил;

каждый R^a представляет собой $-H$, C_{1-3} алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^b представляет собой $-H$ или C_{1-3} алкил; или

R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$ или $-CN$ и каждый R^{4B} независимо представляет собой Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$ или $-CN$; и

каждый R^{1D} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил.

[0081] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (VI) R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или R^1 представляет собой 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ; каждый R^{1A} независимо представляет собой C_{1-2} галогеналкил; каждый R^{1B} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним NR^aR^b , $-C(O)NR^XR^Y$ или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1B} представляют собой 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; каждый R^X независимо представляет собой, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ; каждый R^Y независимо представляет собой $-H$; или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z , где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$ или $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил, каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо или C_{1-4} галогеналкил; R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z ; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} , и каждый R^{1D} , R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

[0082] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (VI) R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1-3 R^{1B} , или оксетанил или тиетанил, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ; каждый R^{1A} независимо представляет собой C_{1-2} галогеналкил; один или два R^{1B} необязательно представляют собой галоген и один R^{1B} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним NR^aR^b , $-C(O)NR^XR^Y$, триазилил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или тиадиазолил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ; каждый R^X независимо представляет собой C_{1-3} алкил или тиетанил, необязательно замещенный 1-3 R^Z ; каждый R^Y независимо представляет собой $-H$; или R^X и R^Y вместе образуют 4-7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z , где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$ или $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил, каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-3} алкил, оксо или C_{1-3} галогеналкил; R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z ; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 $-Cl$, F , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$ или $-CN$; и каждый R^{1D} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил.

[0083] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и $-C(O)NR^XR^Y$ или $-CH_2NR^aR^b$, где R^X и R^Y вместе образуют 4-7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1Z} , и R^a и R^b вместе образуют 4-7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1Z} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^X и R^Y вместе образуют 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, азетидинил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил или 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, которые независимо представляют собой фтор, оксо, метил или $-S(O)_2CH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^a и R^b вместе образуют 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил.

[0084] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и 5-8-членными гетероариллами, содержащими от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенными 1-3 R^{1D} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и 5-членным гетероариллами, содержащими от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенными 1-3 R^{1D} . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и триазилилом или тиадиазилилом. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и триазилилом. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора и триазилилом или тиадиазилилом. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора и триазилилом.

[0085] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и 5-8-членными гетероариллами, содержащими от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенными 1-3 R^{1D} ; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил и каждый R^{4B} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил, и каждый R^{1D} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и 5-членными гетероариллами, содержащими от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенными 1-3 R^{1D} ; R^4 представляет собой фенил, необязательно

замещенный 1-3 R^{4A} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой $-\text{CN}$, галоген, C_{1-4} алкил, $-\text{OC}_{1-4}$ алкил, $-\text{OC}_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил, и каждый R^{1D} независимо представляет собой $-\text{CN}$, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора и триазиолилами; и R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{4A} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой $-\text{CN}$, галоген, C_{1-4} алкил, $-\text{OC}_{1-4}$ алкил, $-\text{OC}_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

[0086] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и 5-8-членными гетероарилами, содержащими от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенными 1-3 R^{1D} ; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$ и каждый R^{4B} независимо представляет собой Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$; каждый R^{1D} независимо представляет собой $-\text{CN}$, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и 5-членными гетероарилами, содержащими от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенными 1-3 R^{1D} ; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{4A} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$ и каждый R^{1D} независимо представляет собой $-\text{CN}$, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора и триазиолилами; и R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{4A} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой Cl, F, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CN}$.

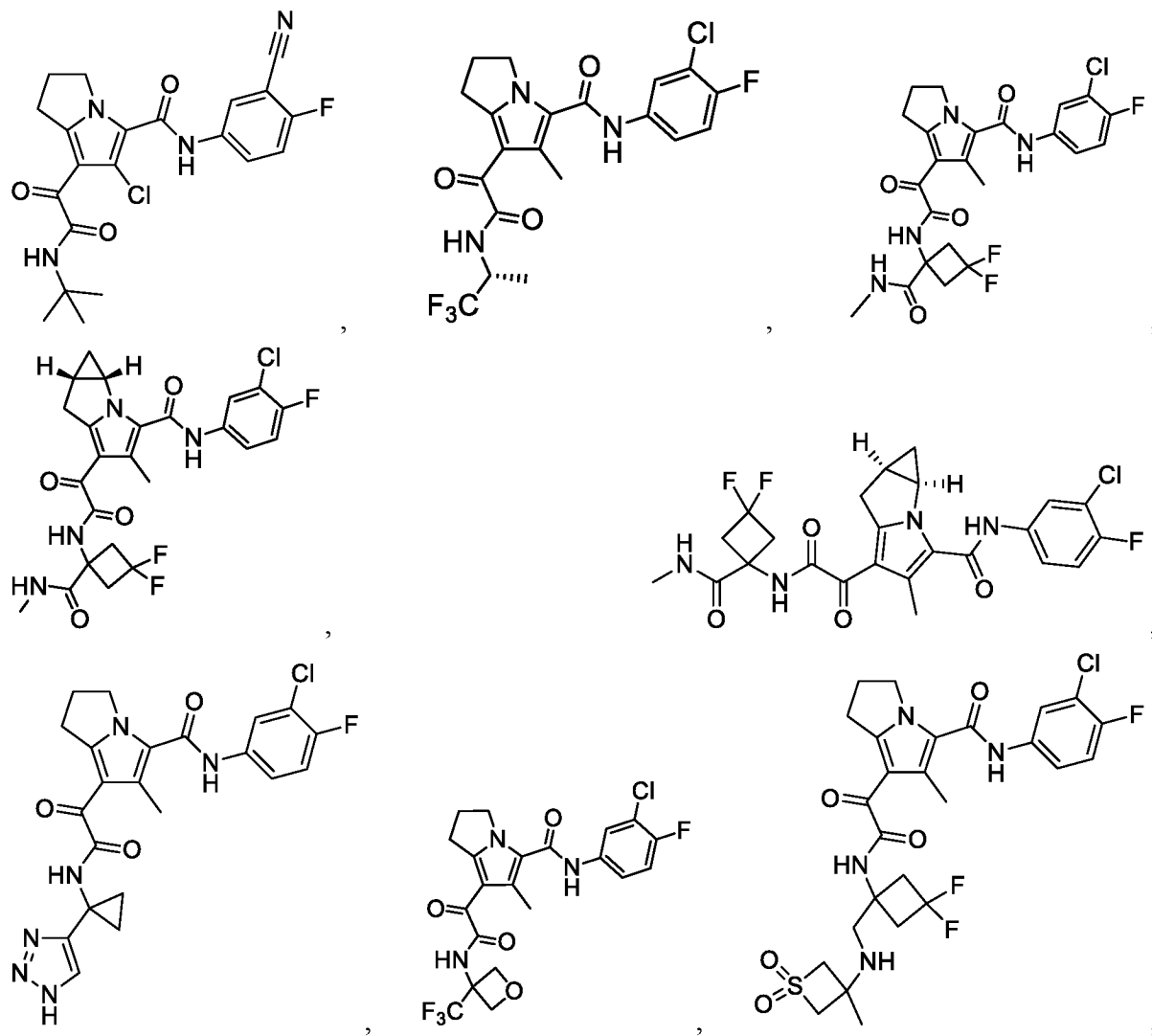
[0087] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и -

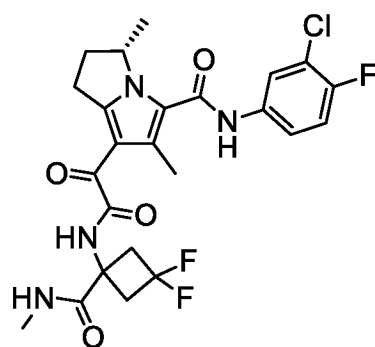
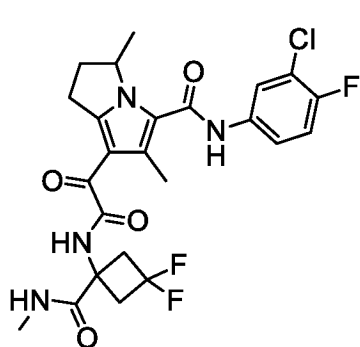
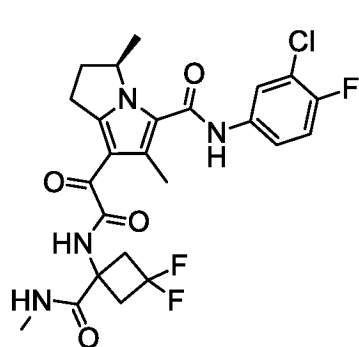
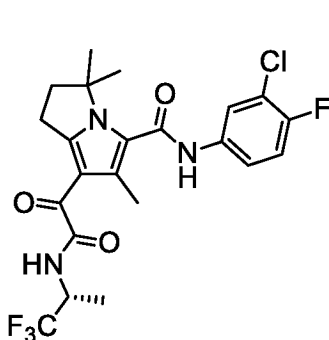
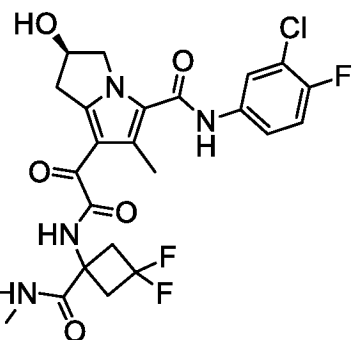
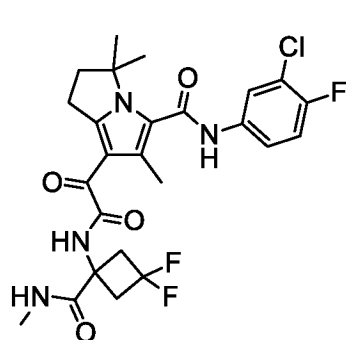
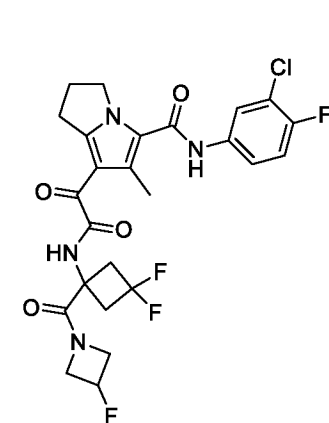
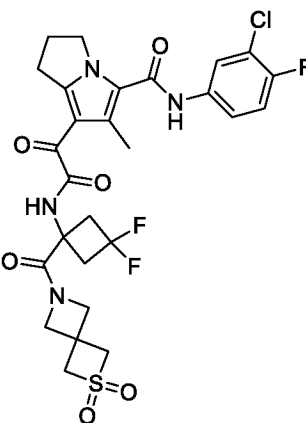
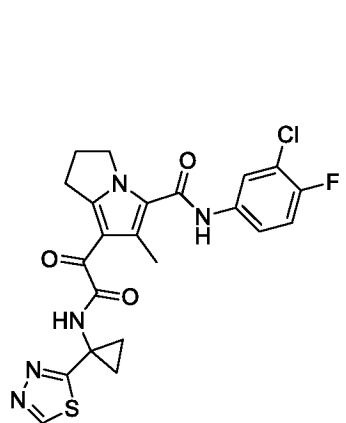
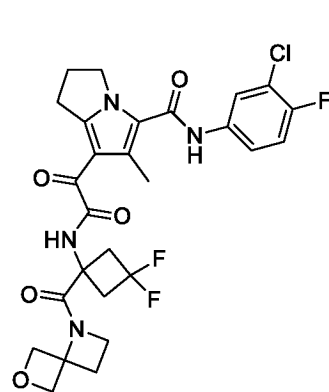
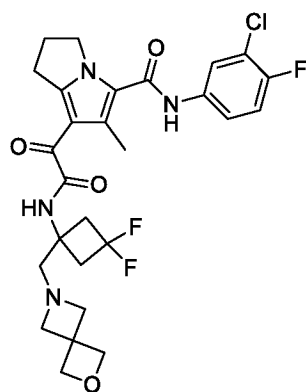
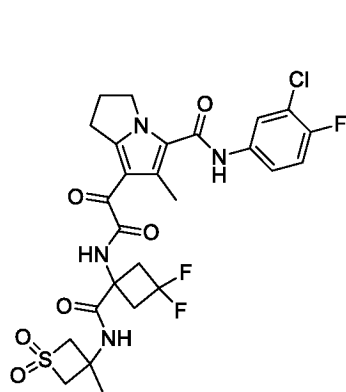
$C(O)NR^X R^Y$, где R^X представляет собой –H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z и R^Y представляет собой –H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z . Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и $-C(O)NR^X R^Y$, где R^X представляет собой C_{1-3} алкил и R^Y представляет собой –H. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галоген и $-C(O)NHCH_3$. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклобутил, замещенный 1 или 2 галогенами и $-C(O)NR^X R^Y$, где R^X представляет собой C_{1-3} алкил и R^Y представляет собой –H.

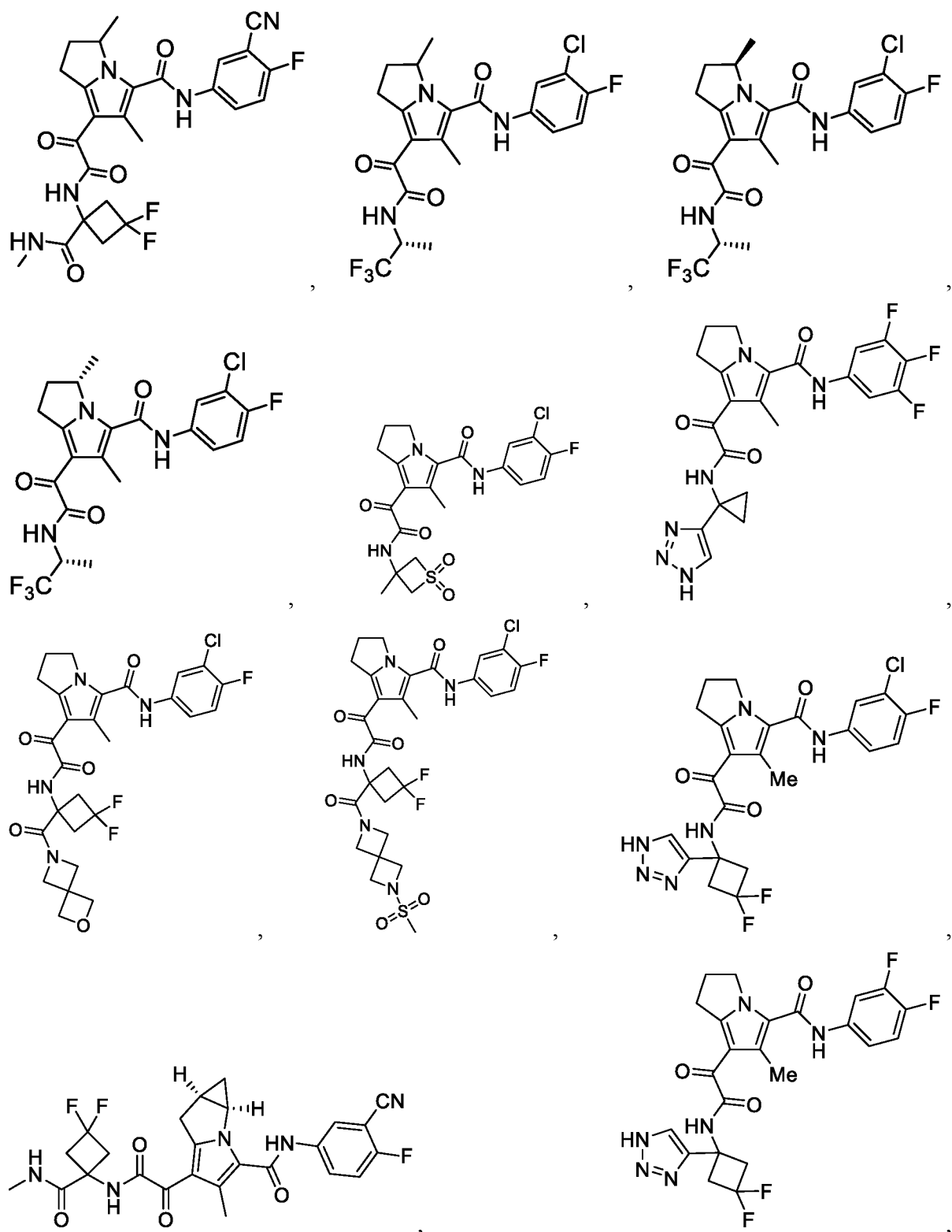
[0088] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и $-C(O)NR^X R^Y$; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил и каждый R^{4B} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил, и каждый R^{1D} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил, или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и $-C(O)NR^X R^Y$, где R^X представляет собой –H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z и R^Y представляет собой –H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z ; R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{4A} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил, и каждый R^{1D} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил или C_{1-4} галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора и $-C(O)NR^X R^Y$, где R^X представляет собой C_{1-3} алкил и R^Y представляет собой –H; и R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{4A} , где каждый R^{4A} независимо представляет собой –CN, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$

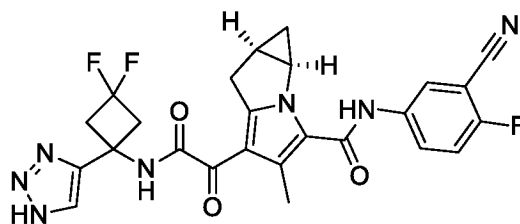
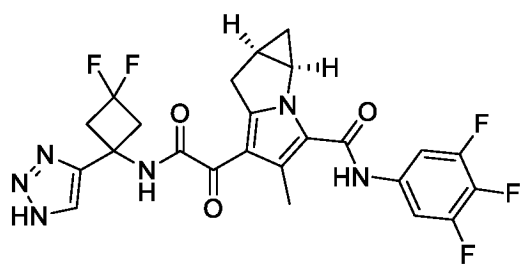
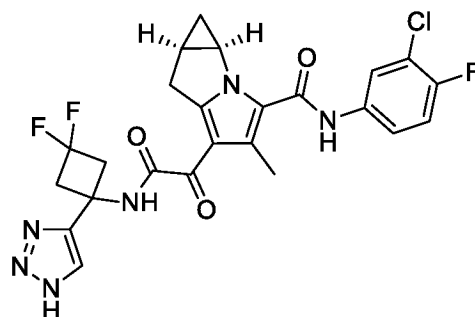
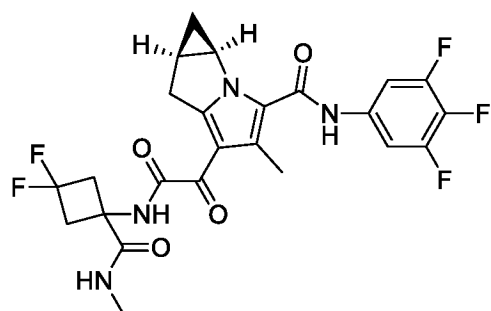
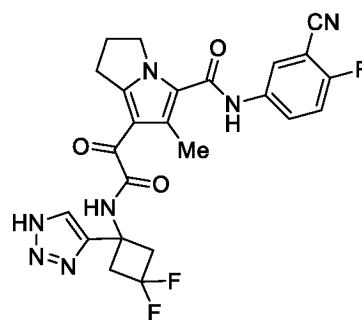
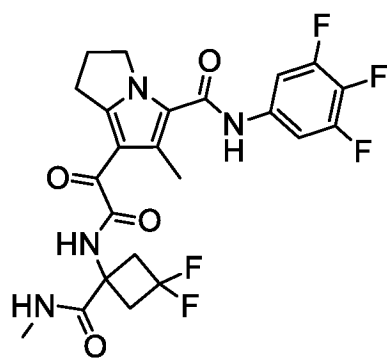
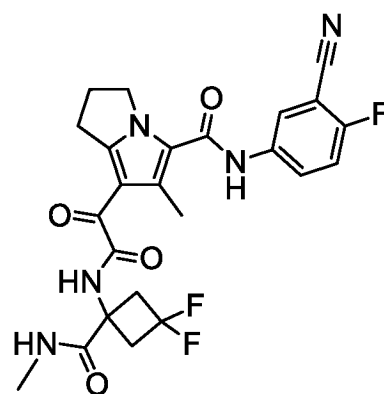
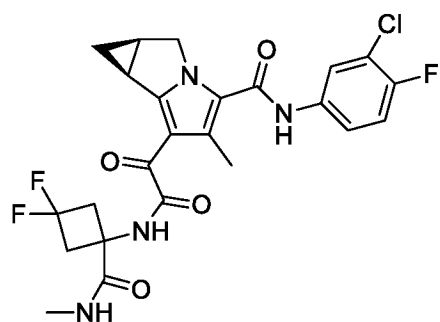
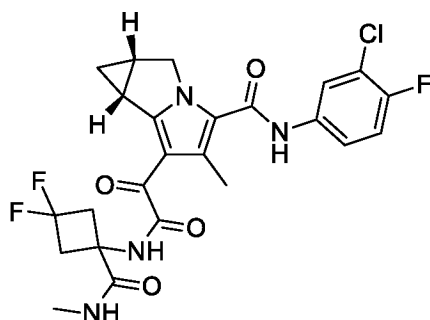
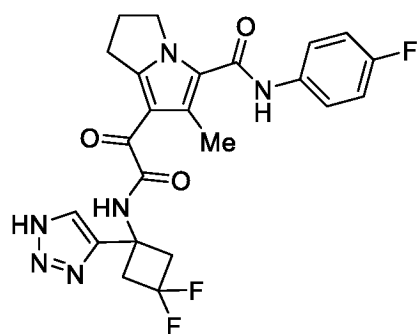
галогеналкил или C₁₋₄ галогеналкил. Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) R¹ представляет собой циклобутил, замещенный 1 или 2 атомами фтора и -C(O)NHCH₃ и R⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{4A}, где каждый R^{4A} независимо представляет собой – CN, галоген, C₁₋₄ алкил, -OC₁₋₄алкил, -OC₁₋₄ галогеналкил или C₁₋₄ галогеналкил.

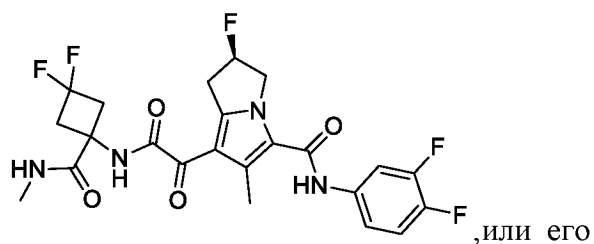
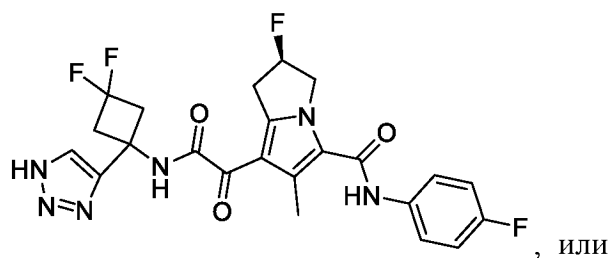
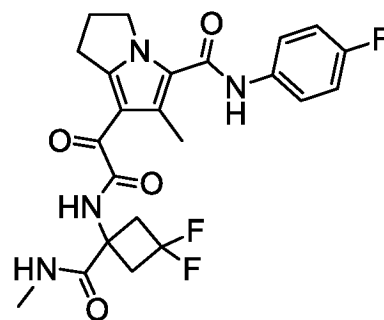
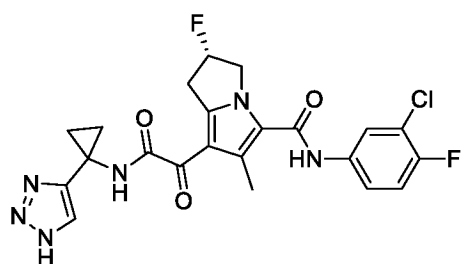
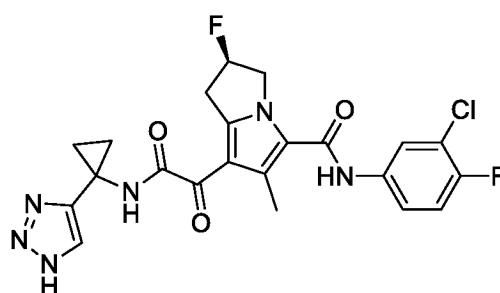
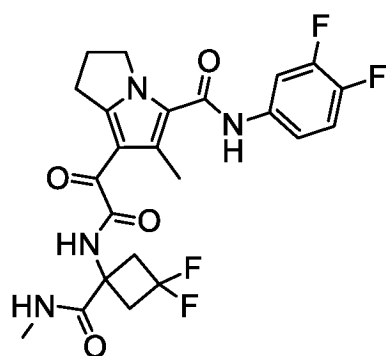
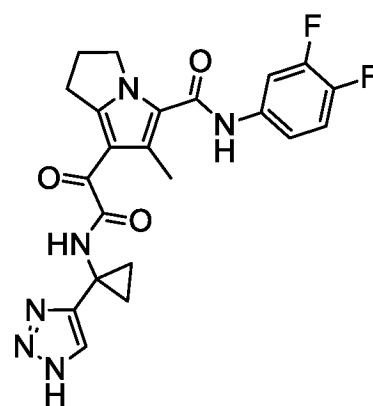
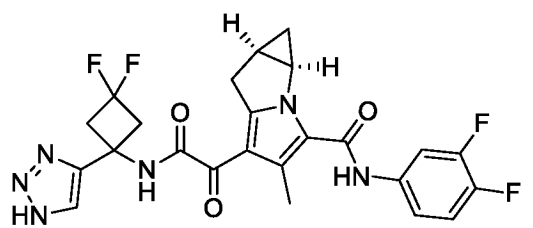
[0089] Согласно некоторым вариантам реализации соединения формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) представляет собой





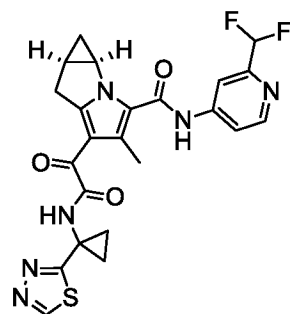
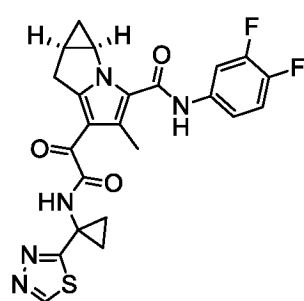
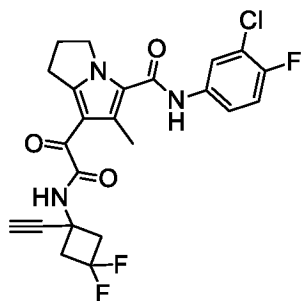
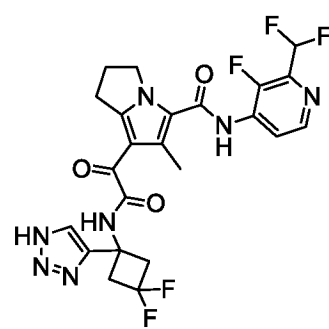
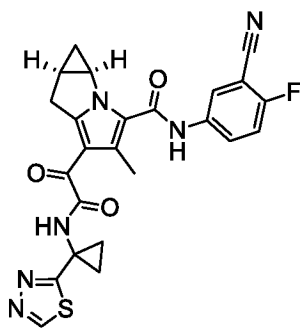
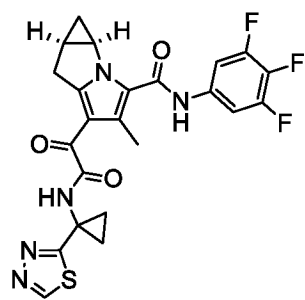
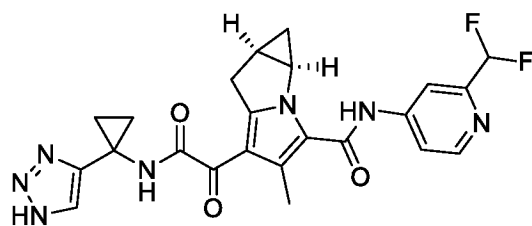
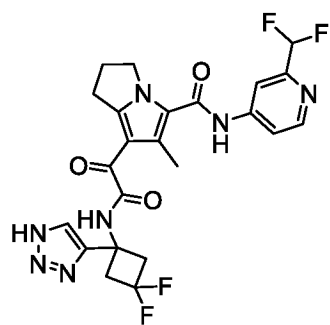
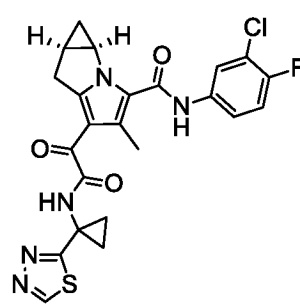
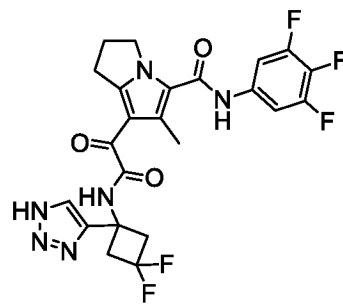
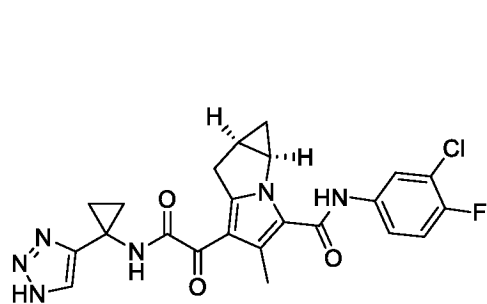
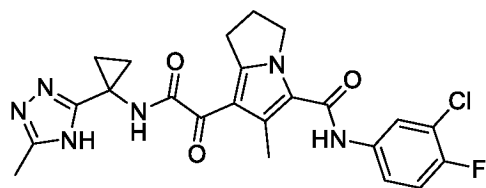
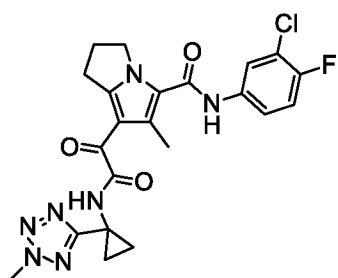


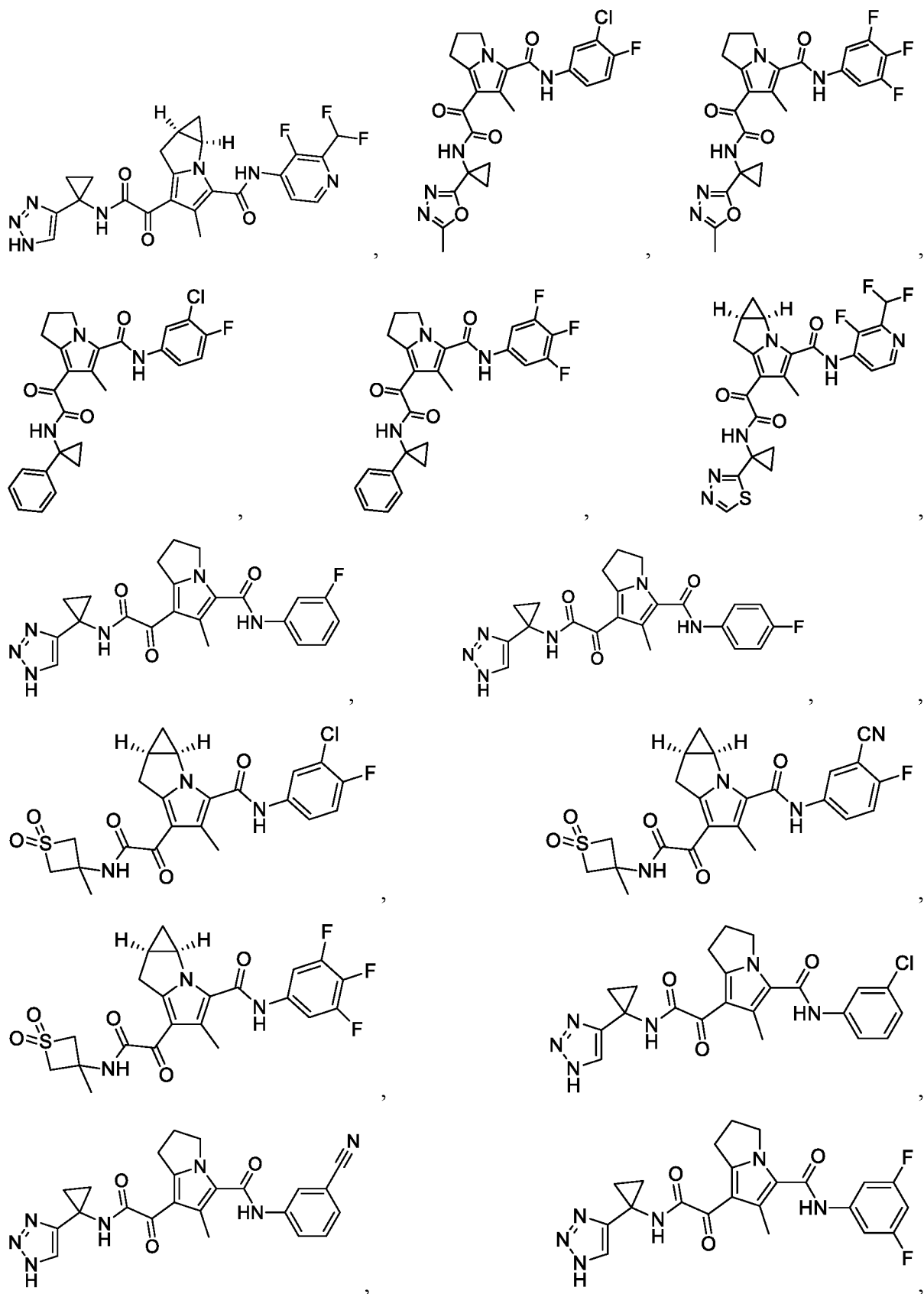


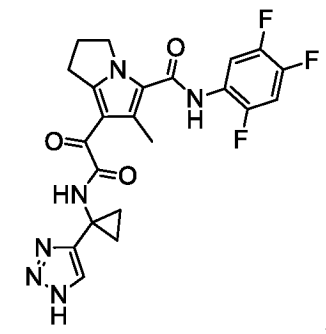
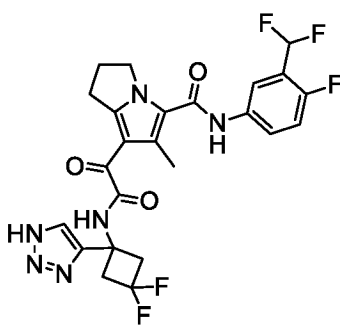
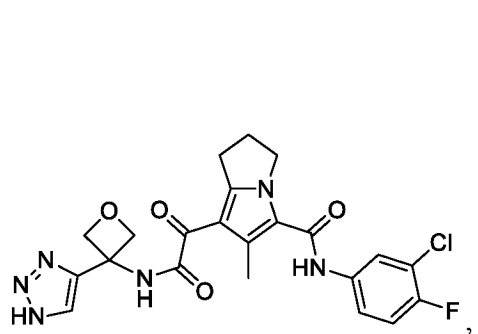
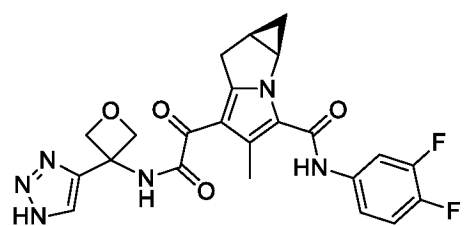
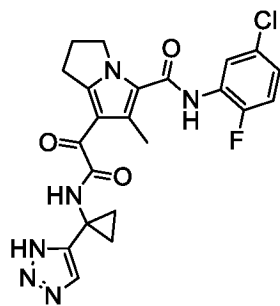
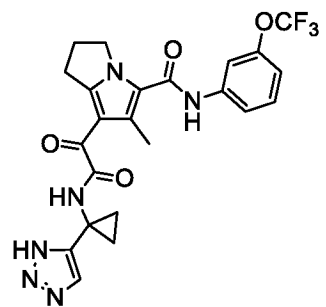
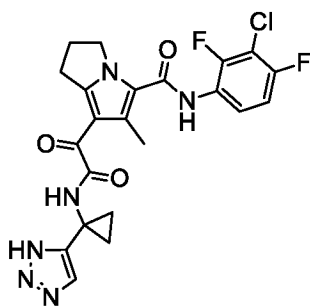
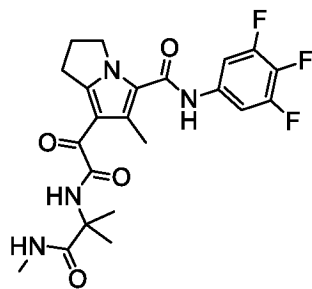
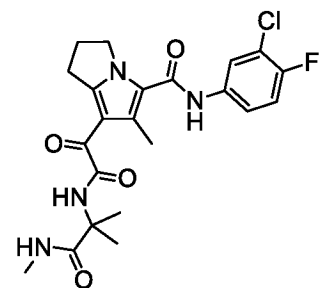
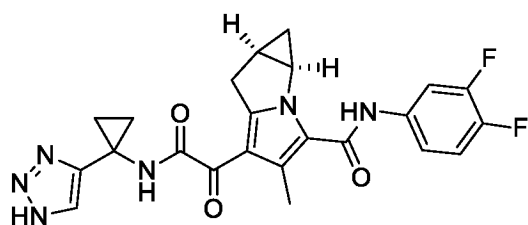
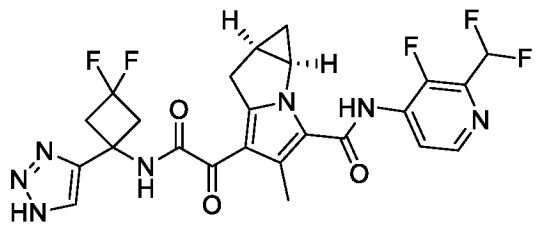
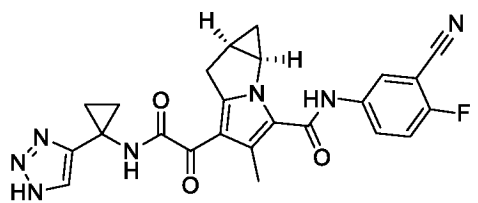
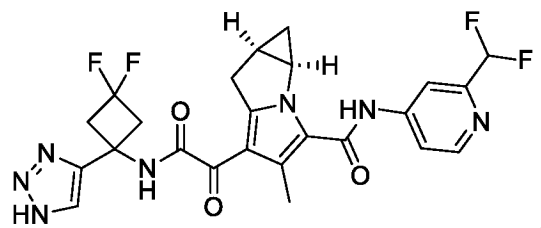
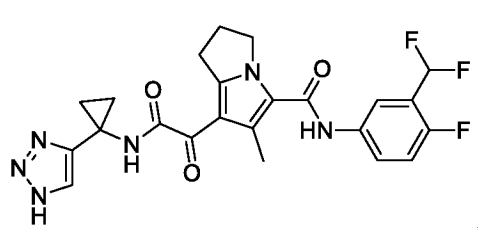


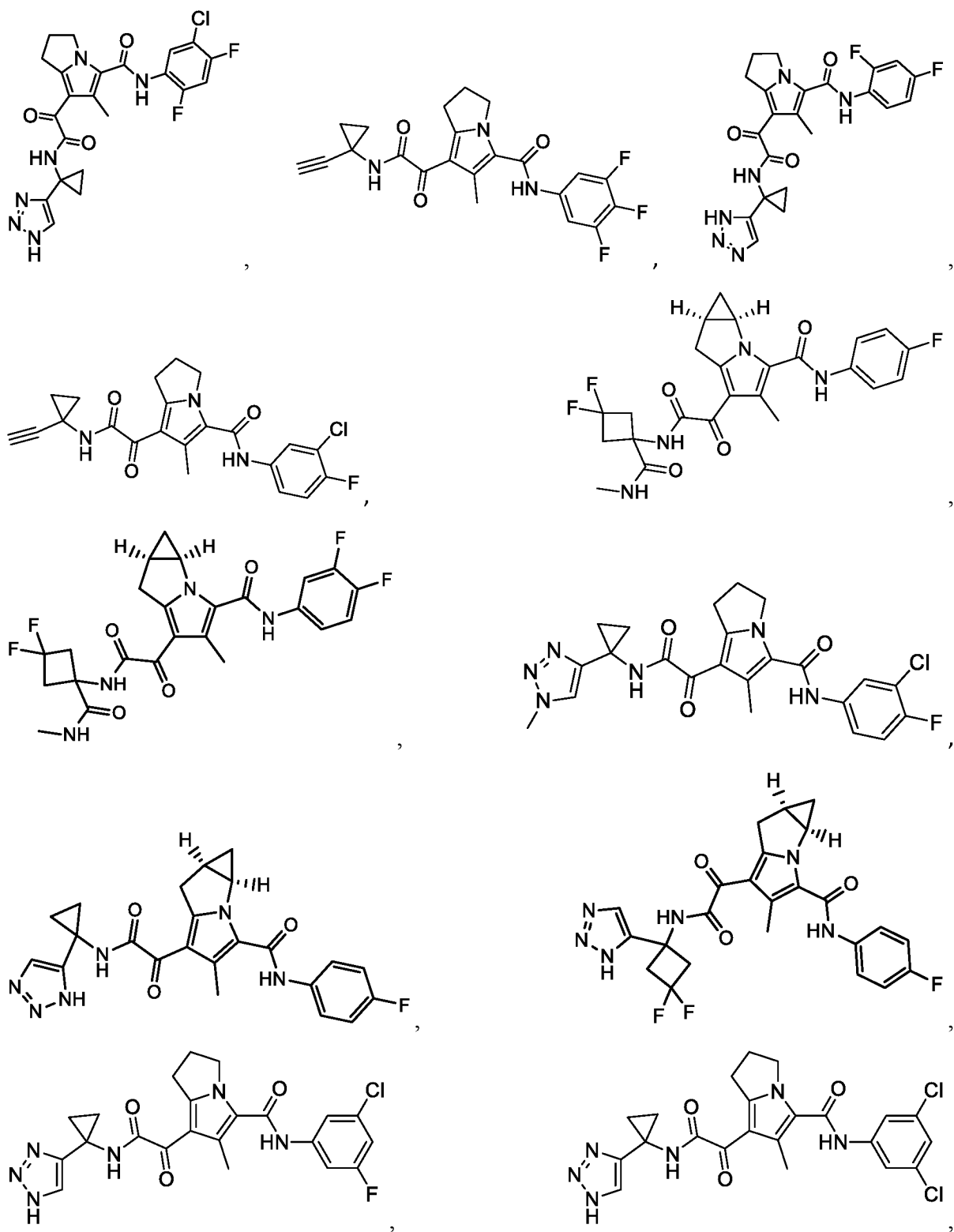
фармацевтически приемлемая соль.

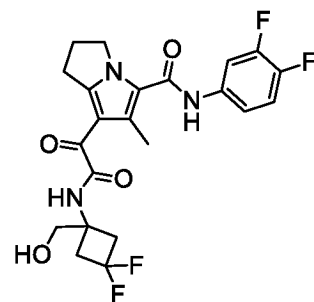
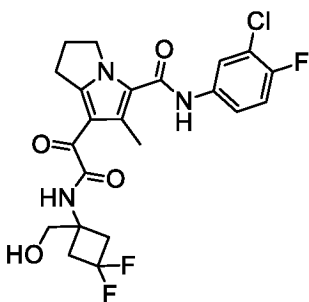
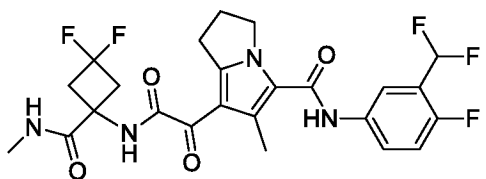
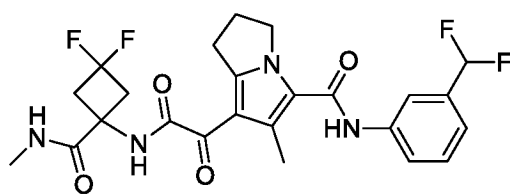
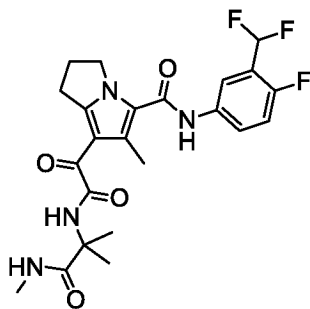
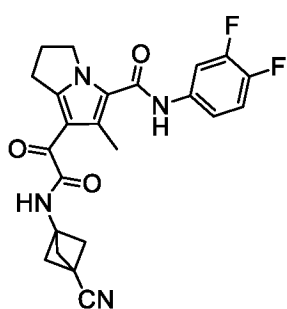
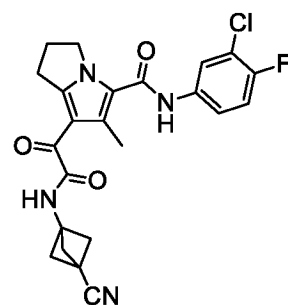
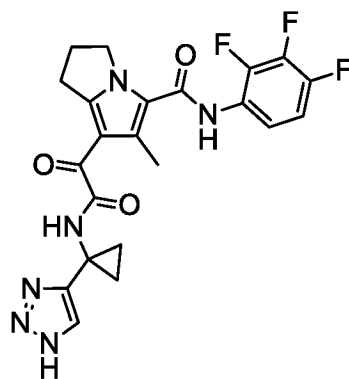
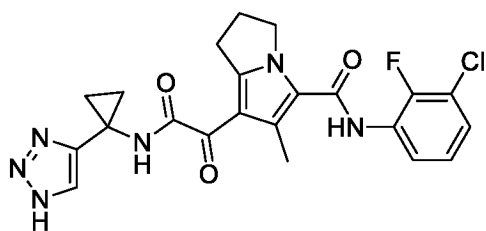
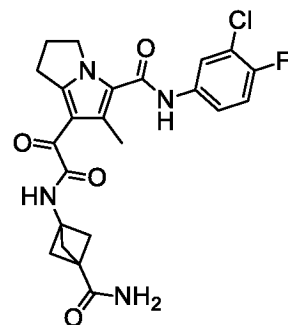
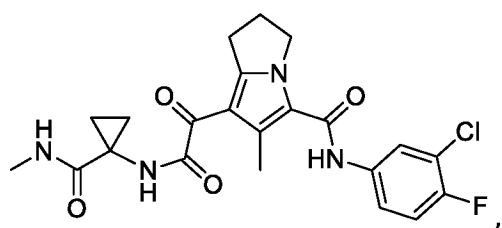
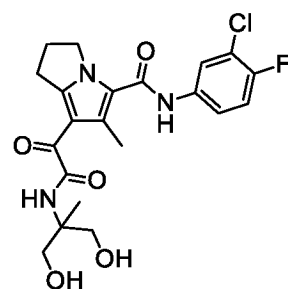
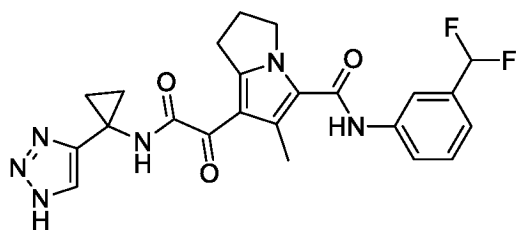
[0090] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II), (III), (IIIa), или (IV) представляет собой

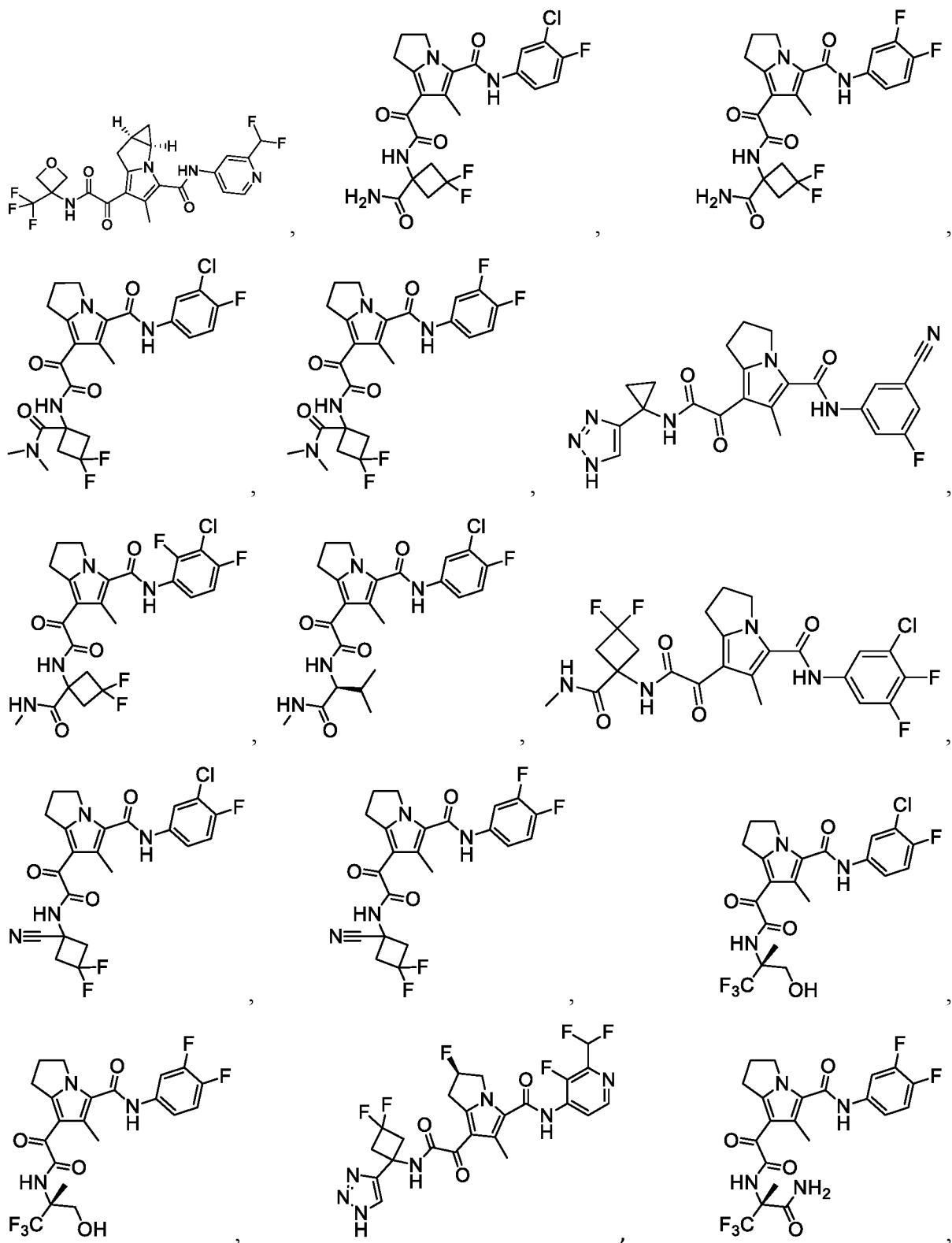


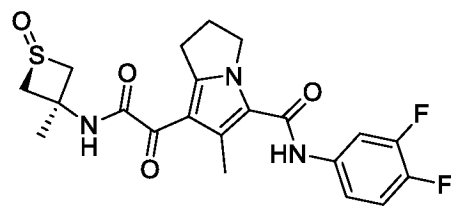
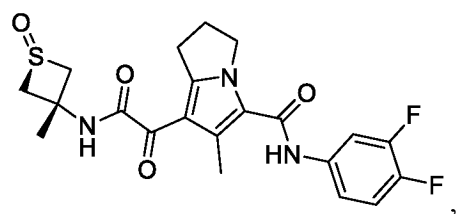
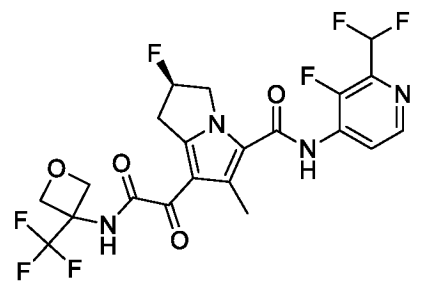
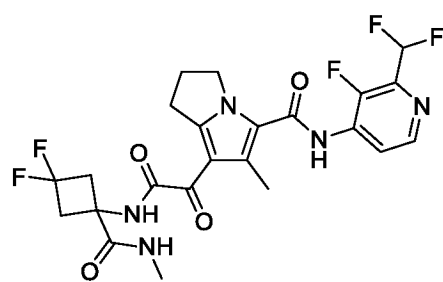
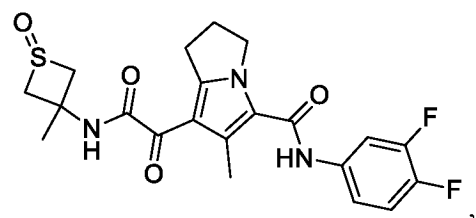
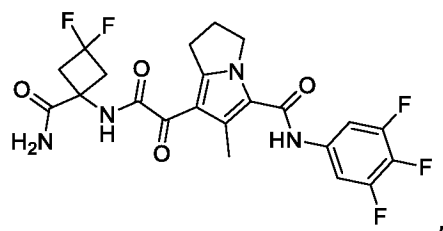
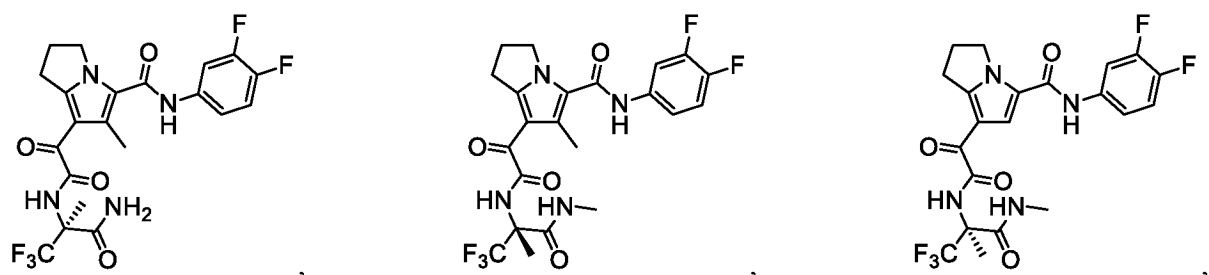










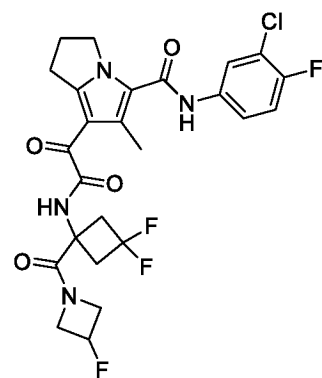
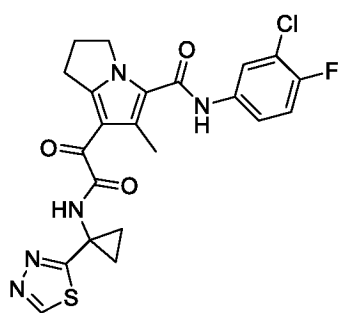
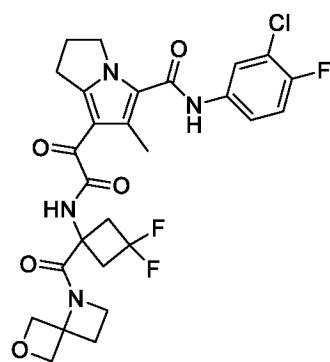
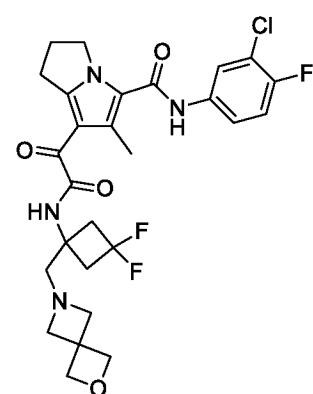
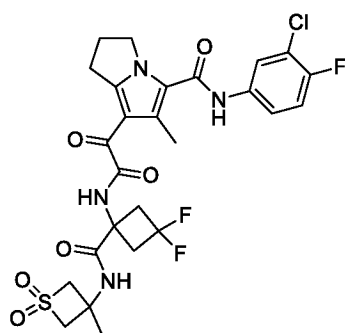
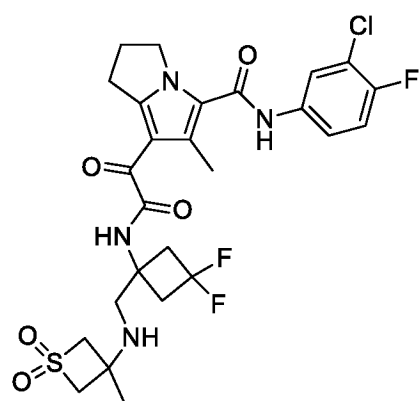
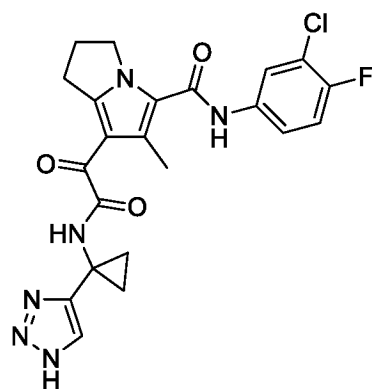
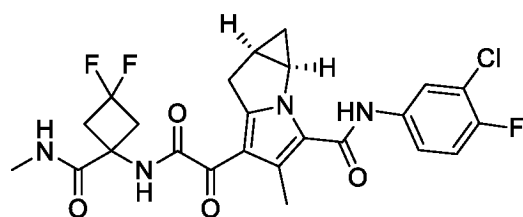
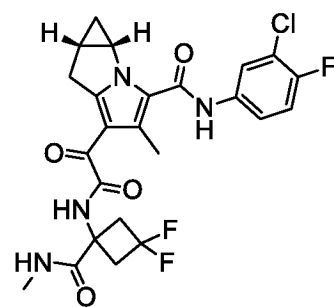
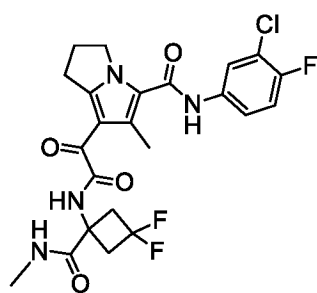


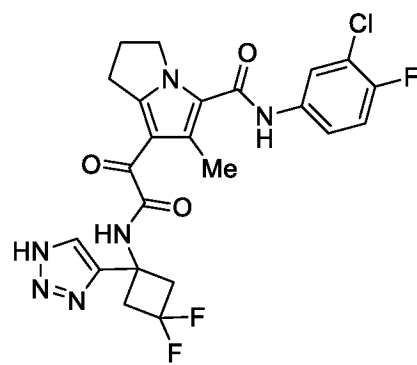
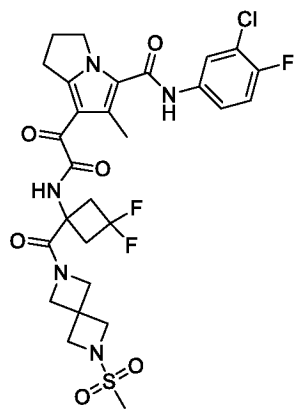
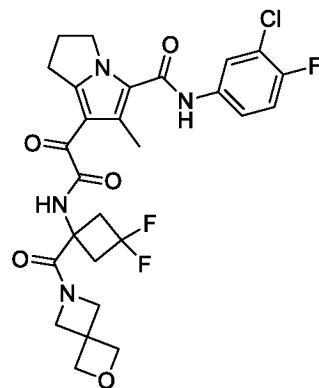
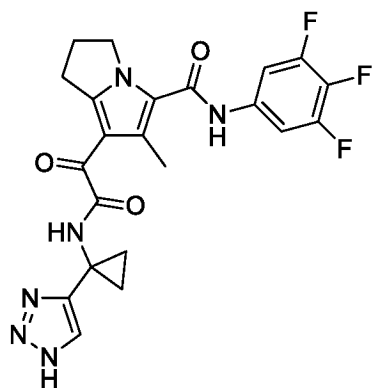
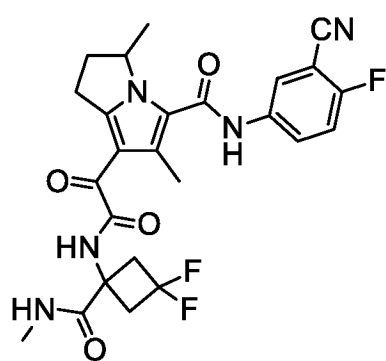
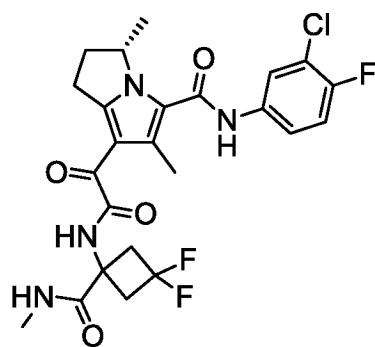
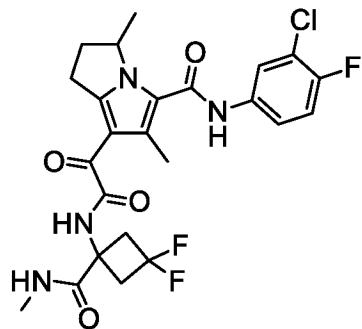
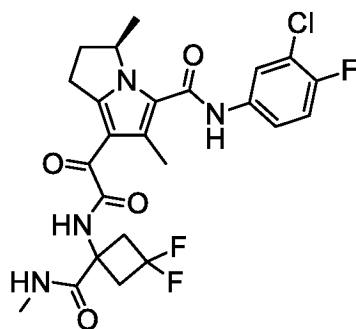
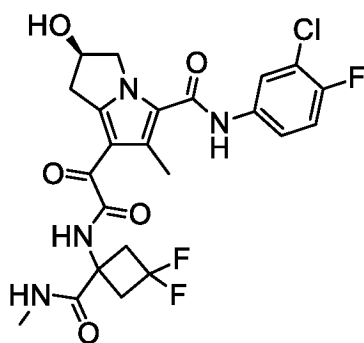
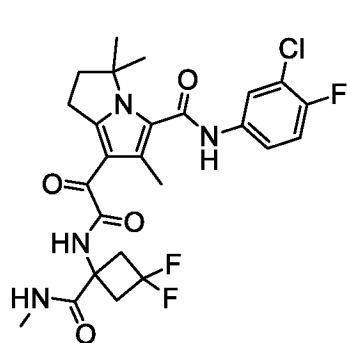
или

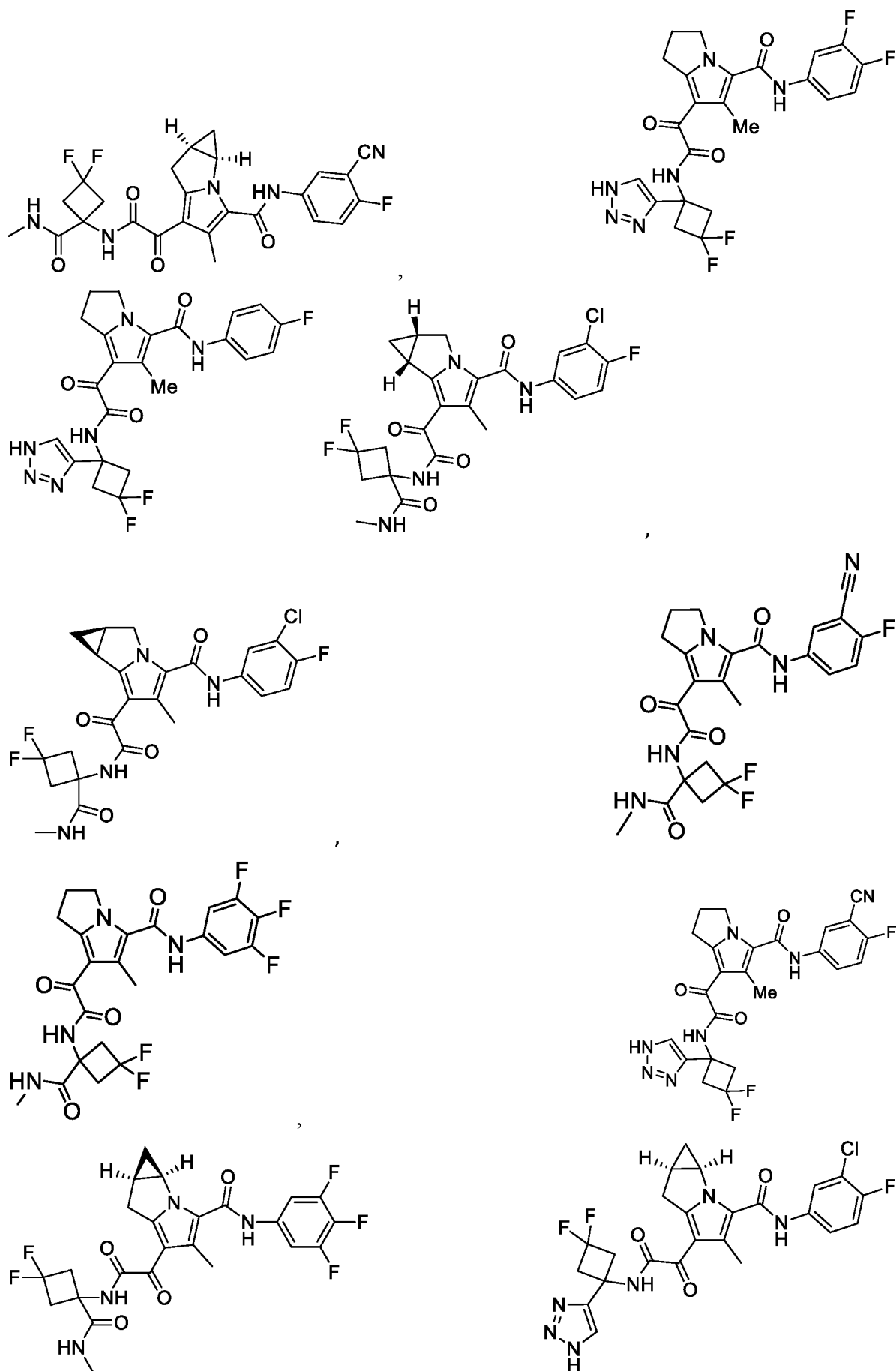
или его

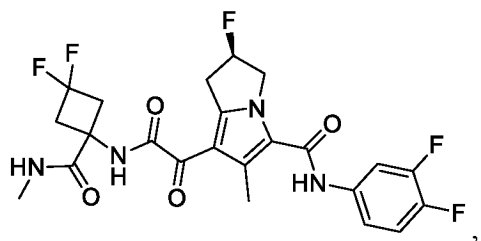
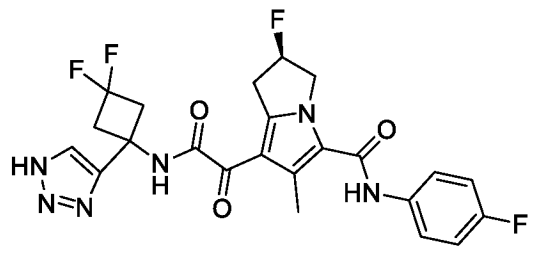
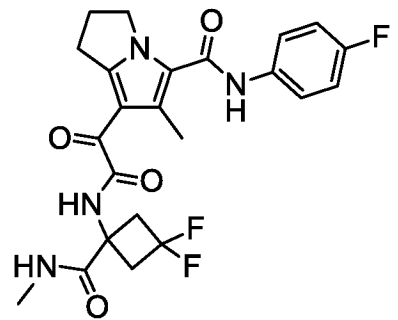
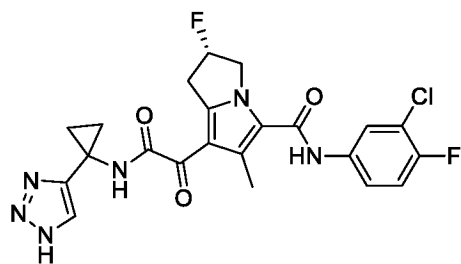
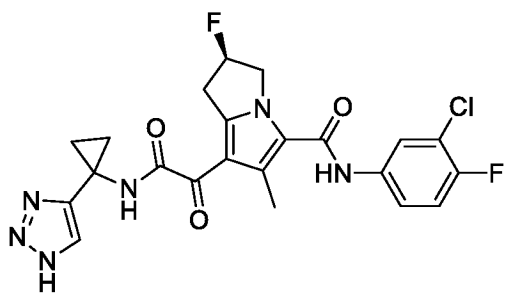
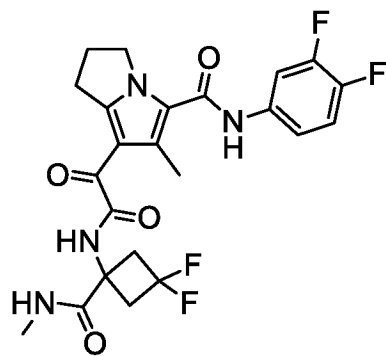
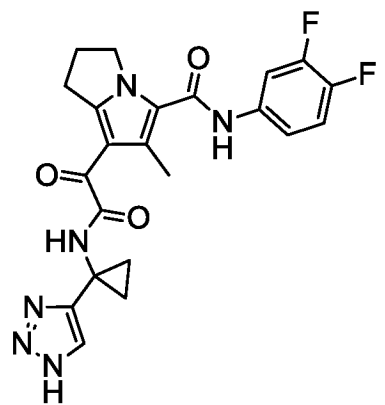
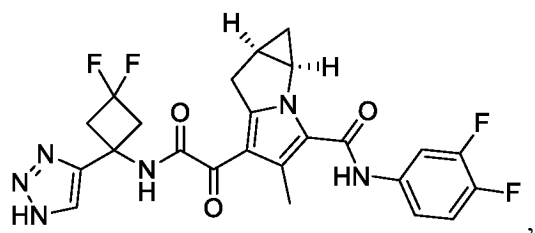
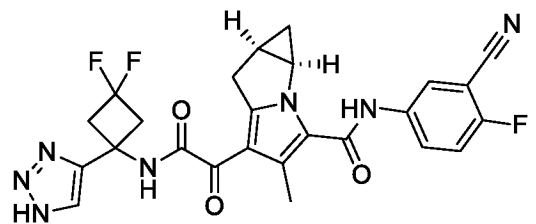
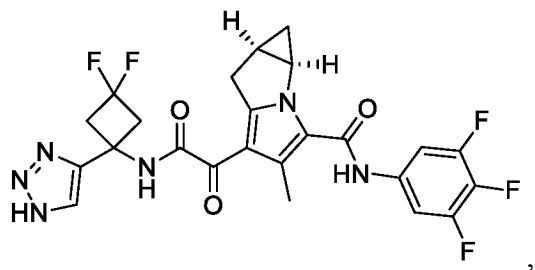
фармацевтически приемлемая соль.

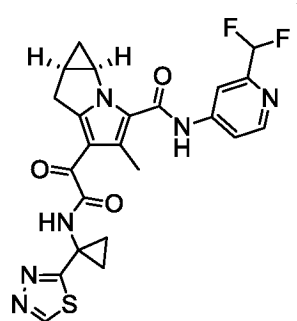
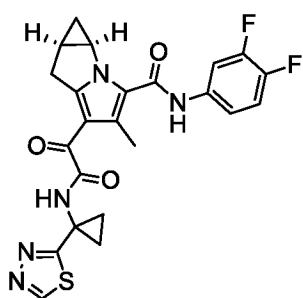
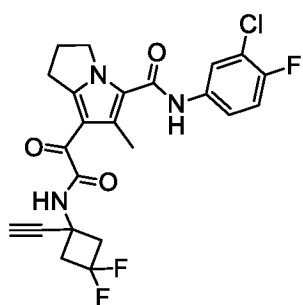
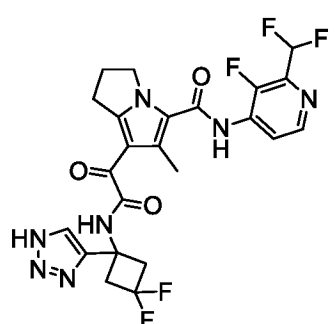
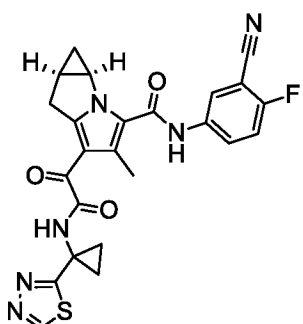
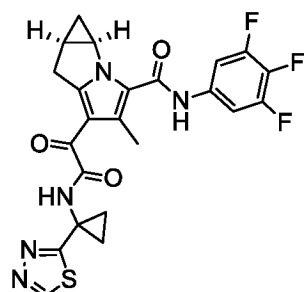
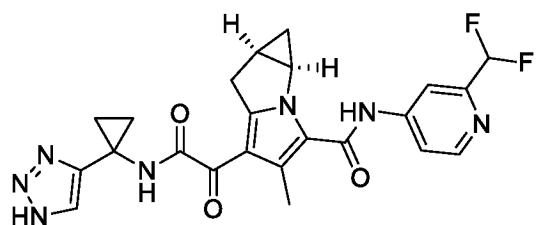
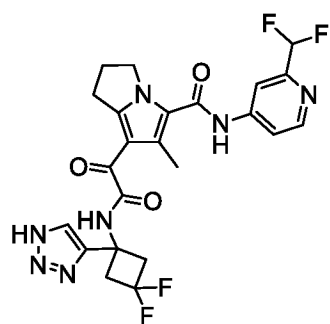
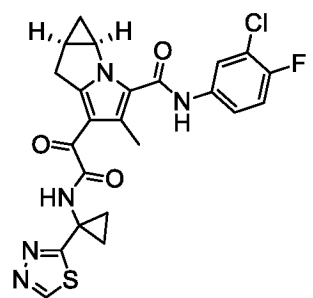
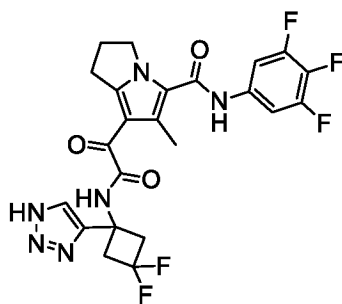
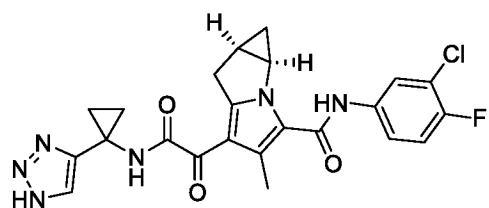
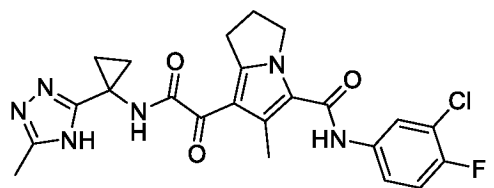
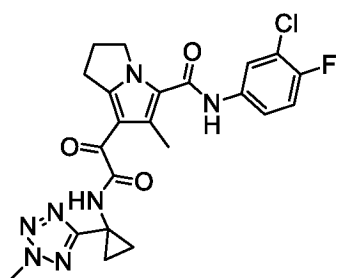
[0091] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II), (III), (IIIa), или (IV) представляет собой

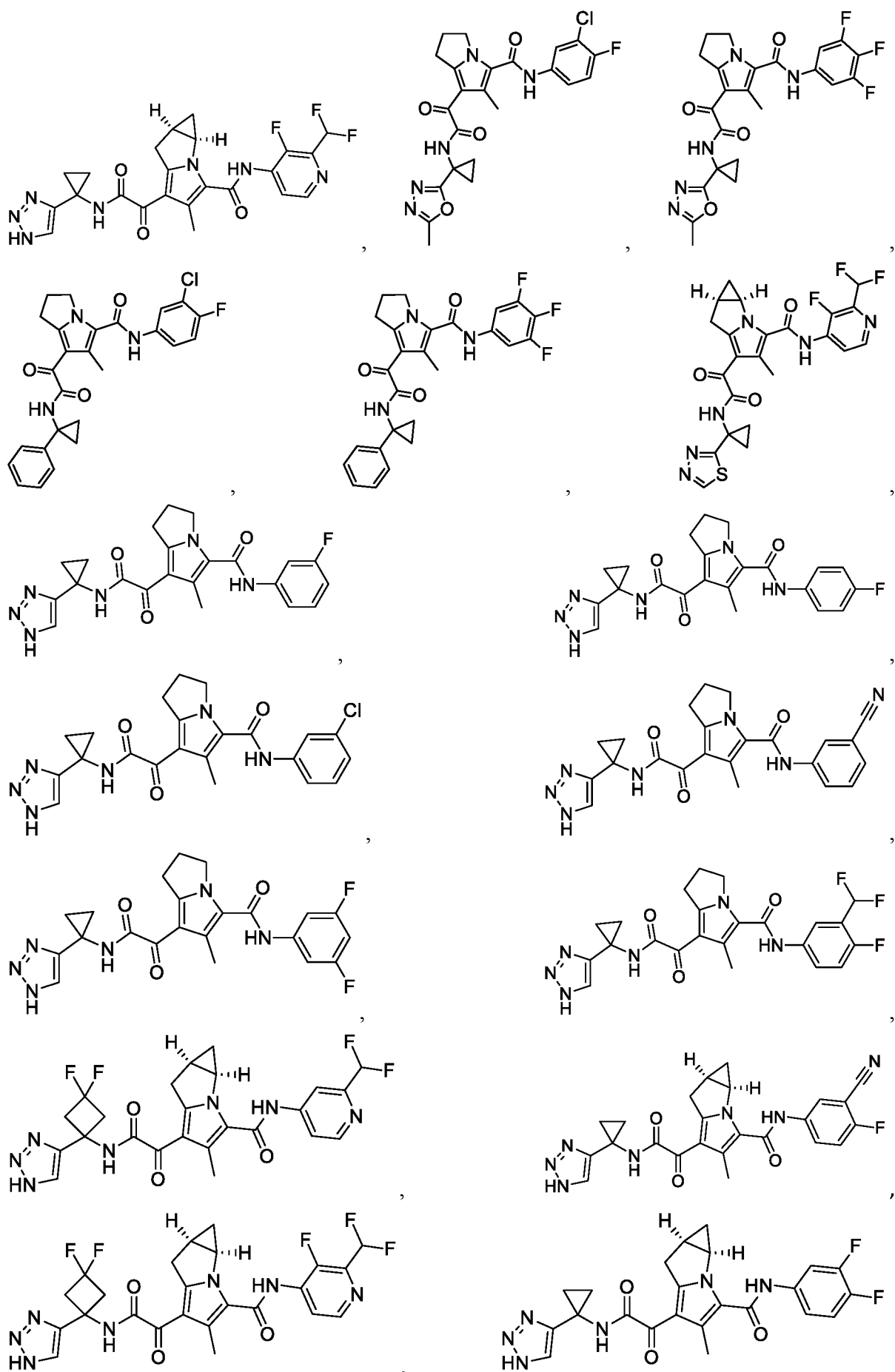


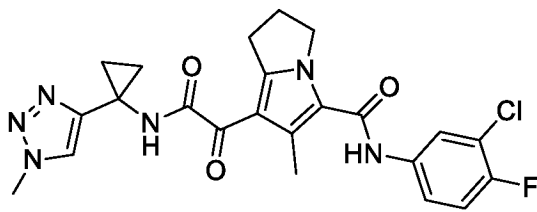
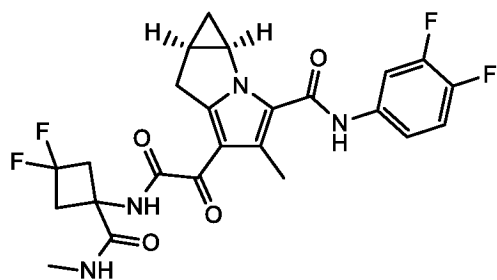
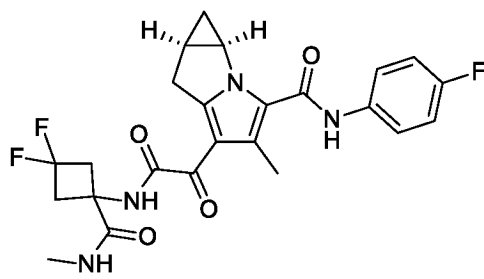
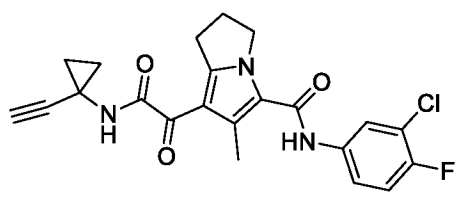
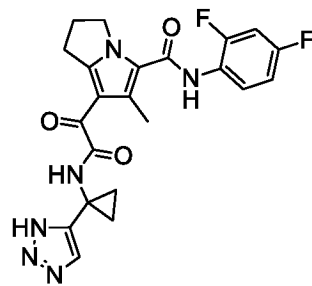
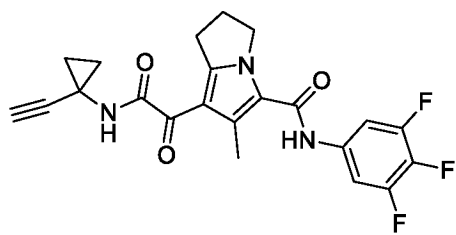
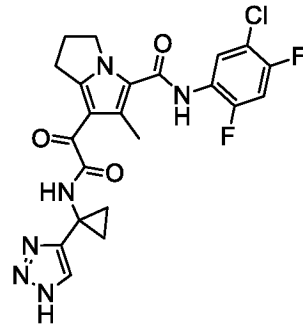
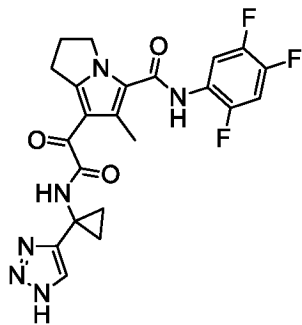
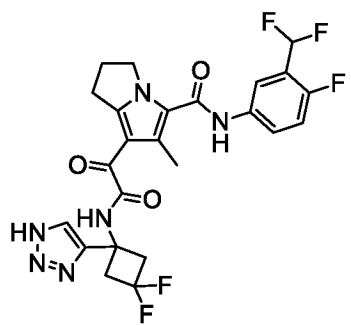
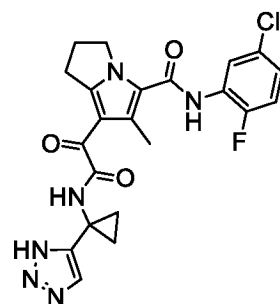
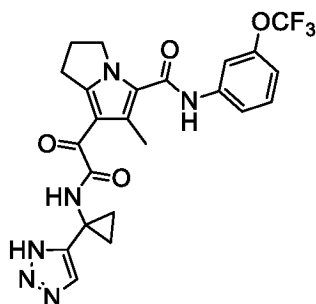
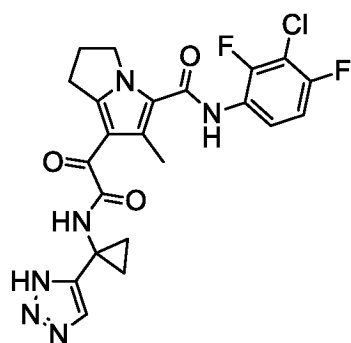


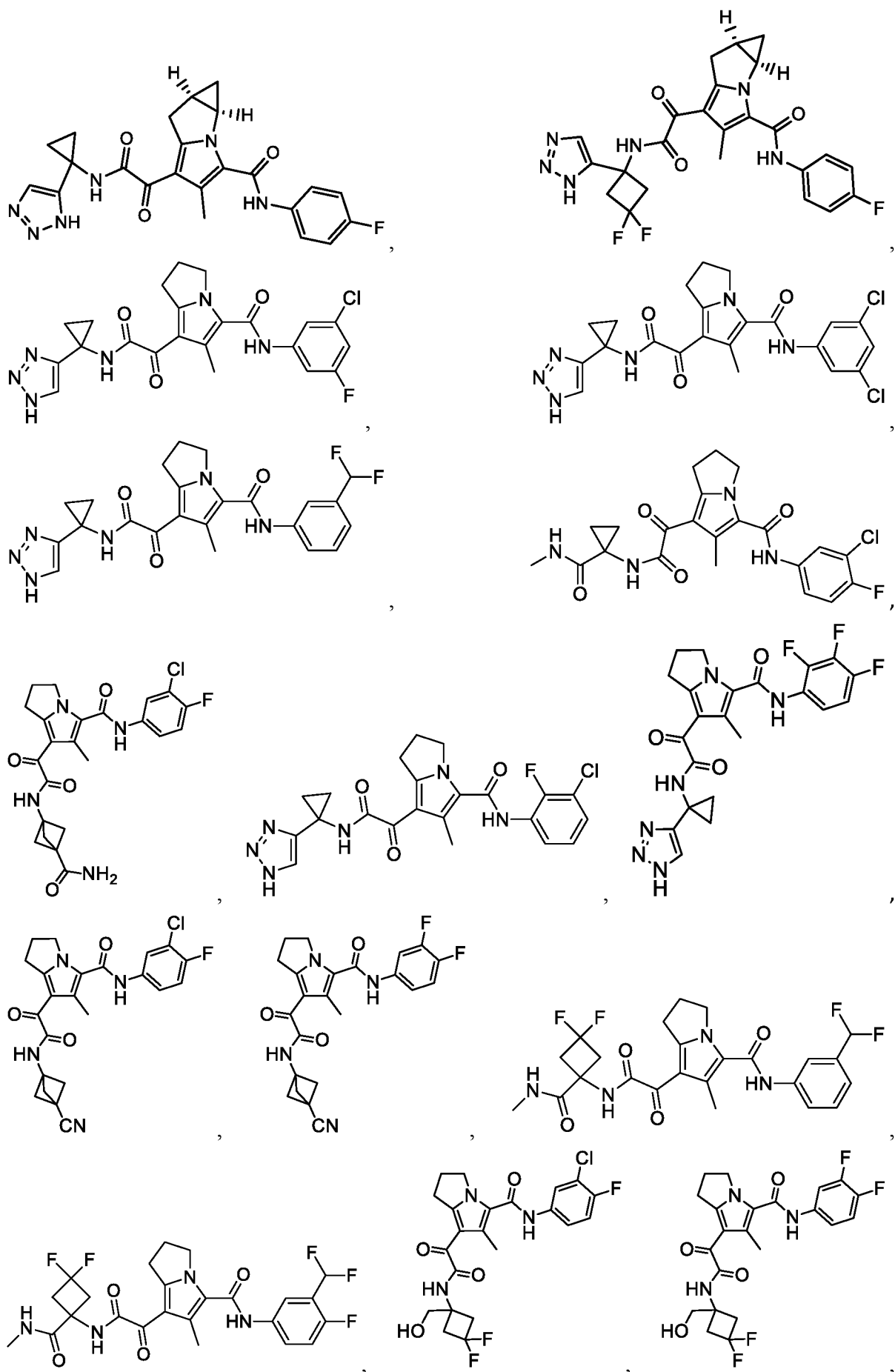


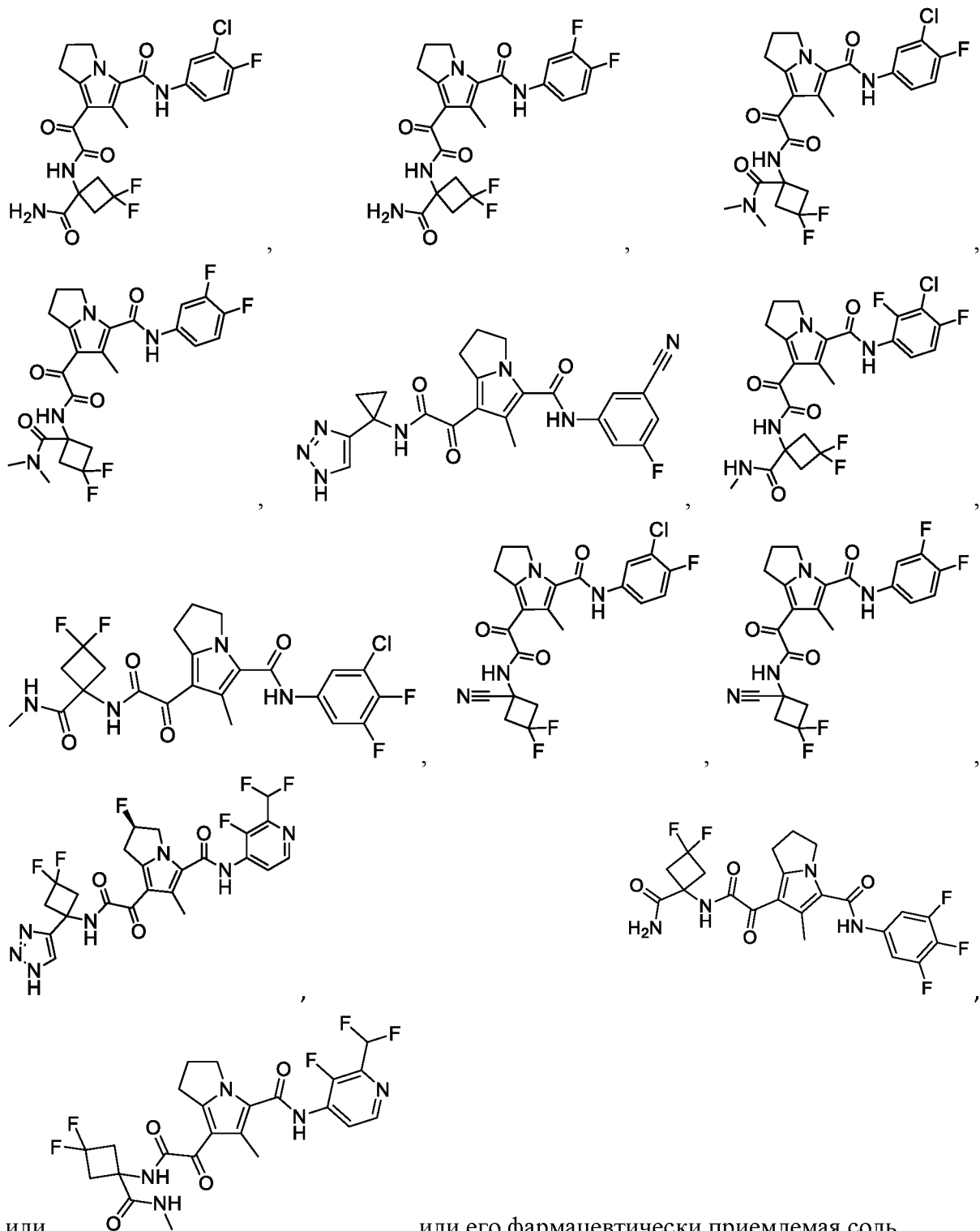




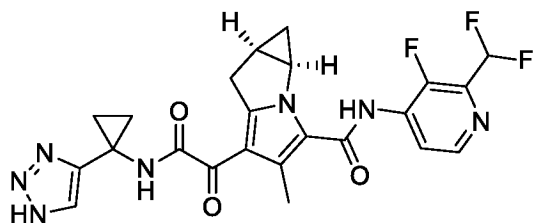
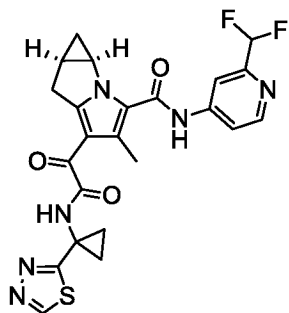
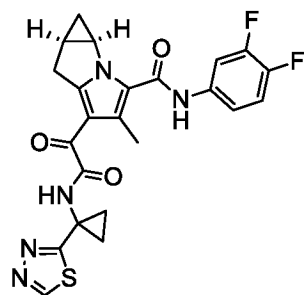
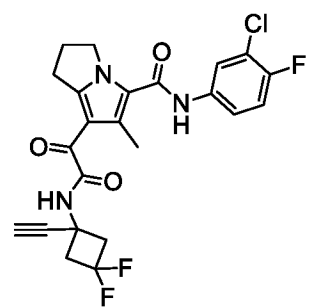
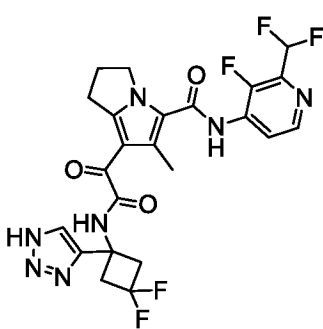
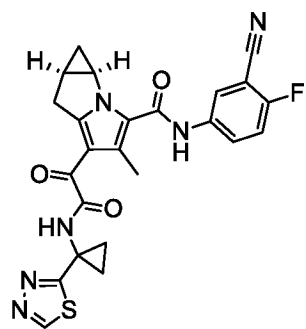
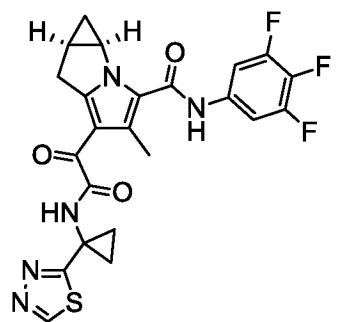
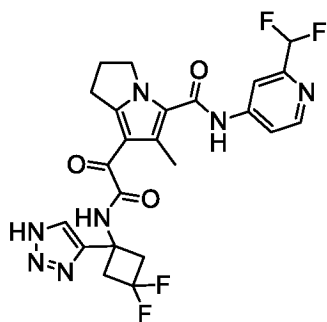
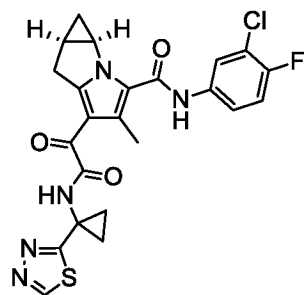
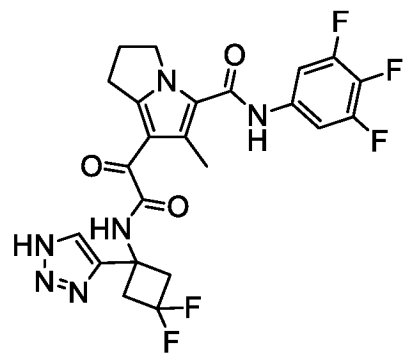
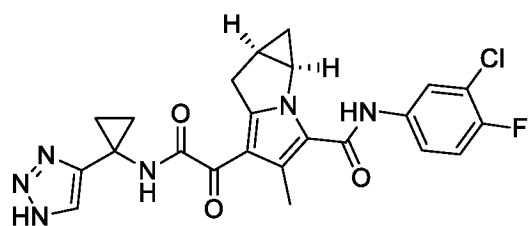
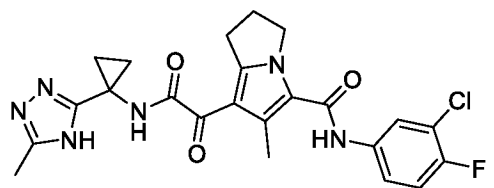
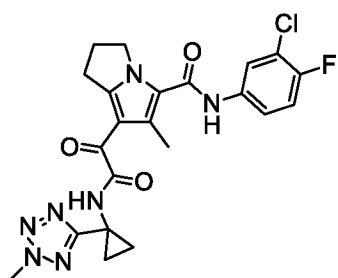


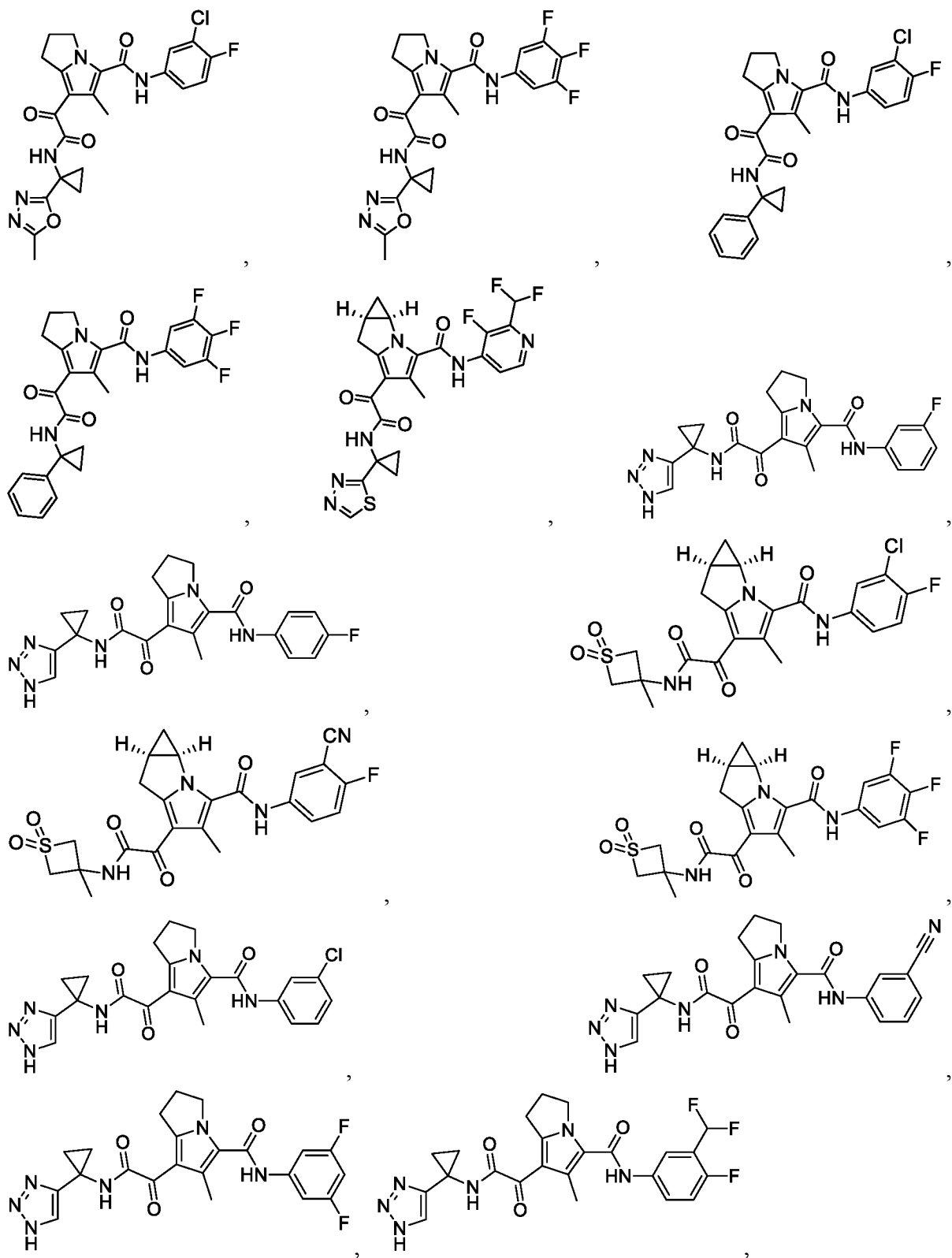


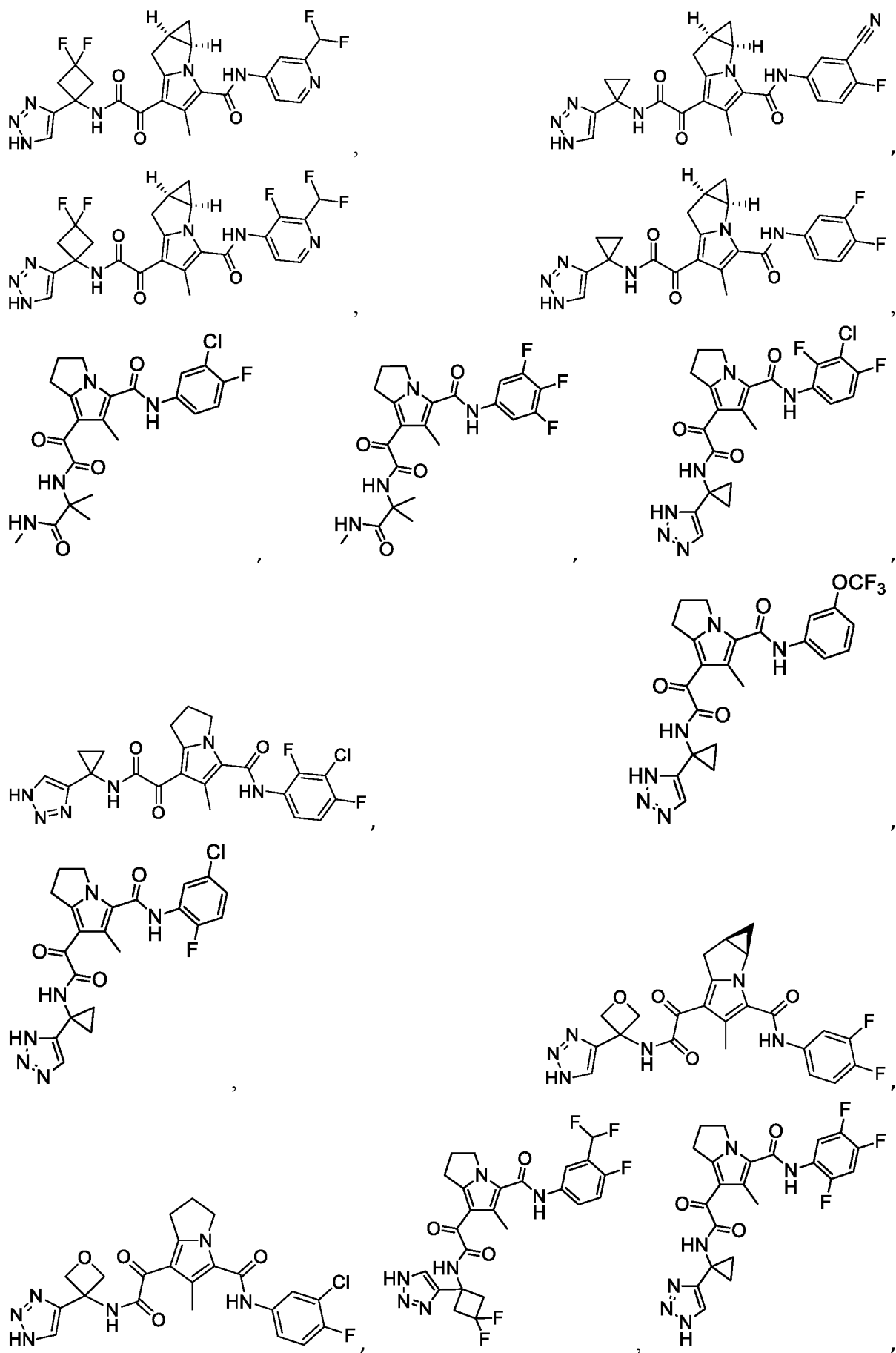


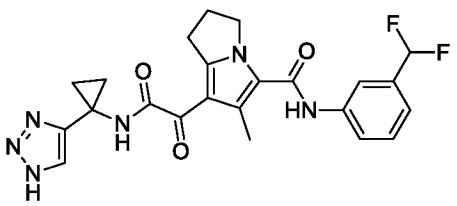
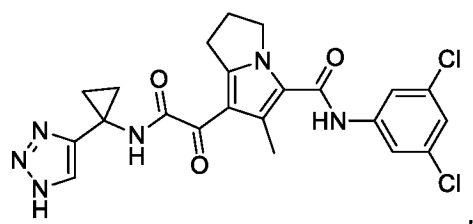
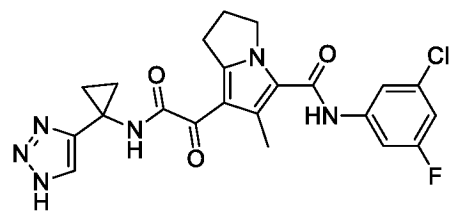
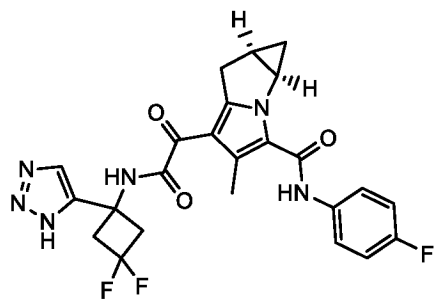
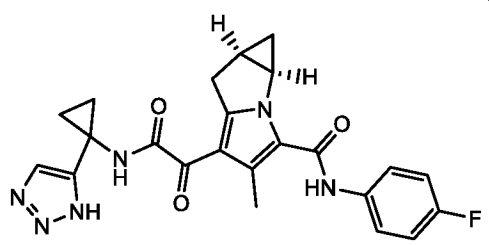
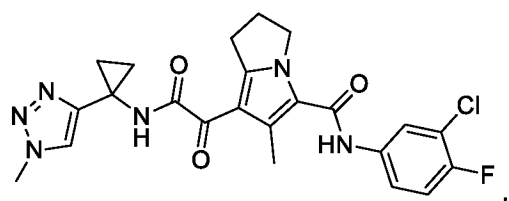
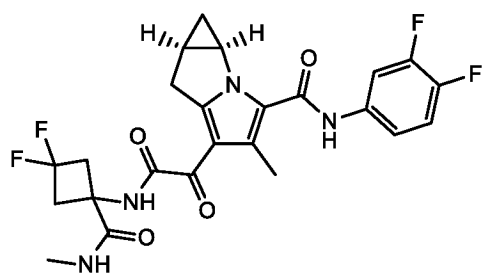
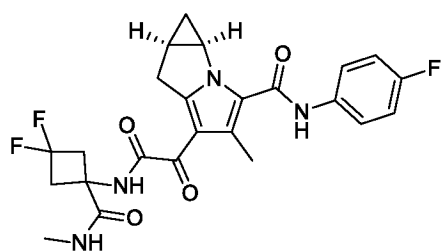
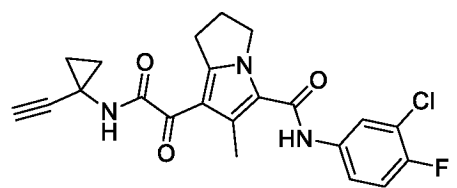
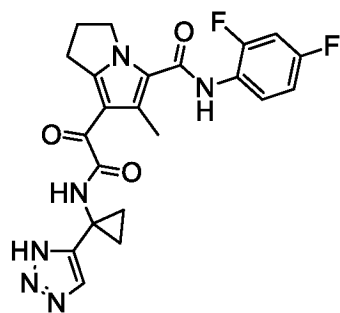
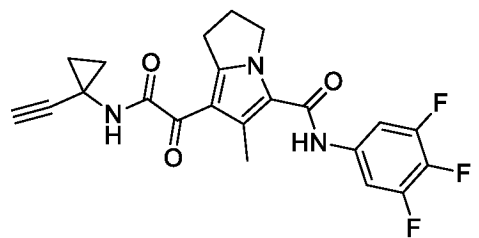
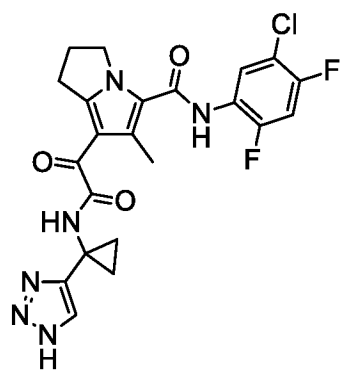


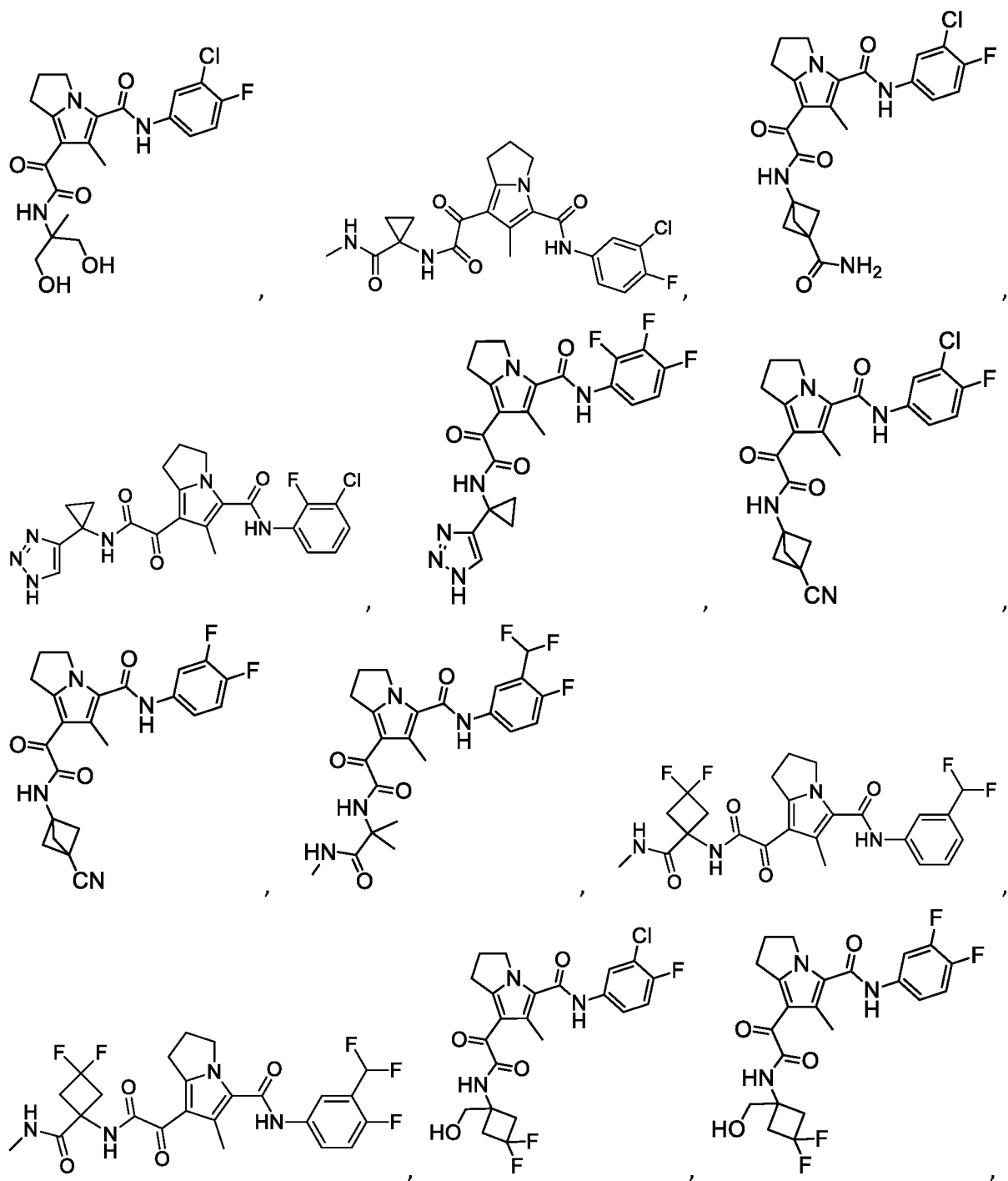
[0092] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) представляет собой

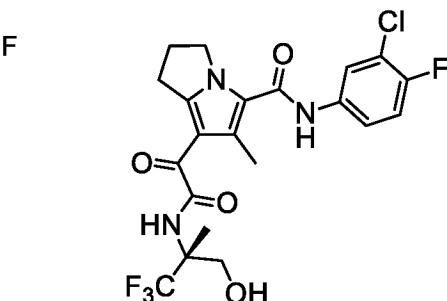
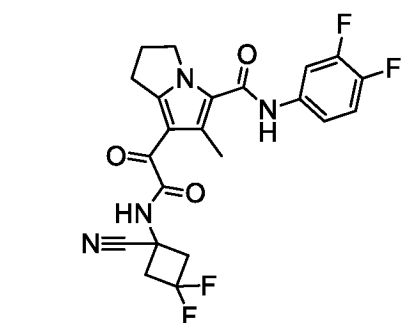
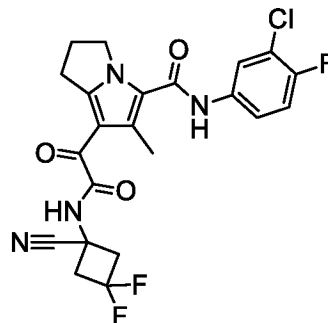
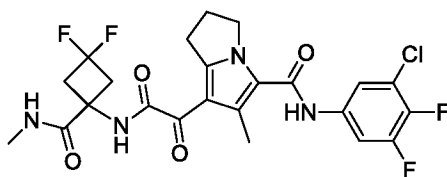
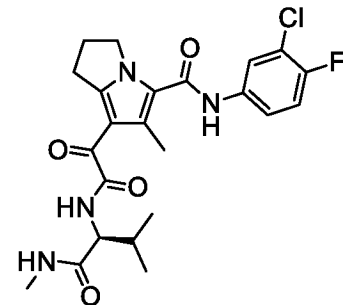
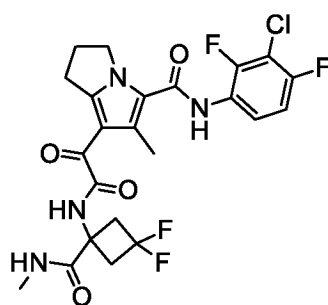
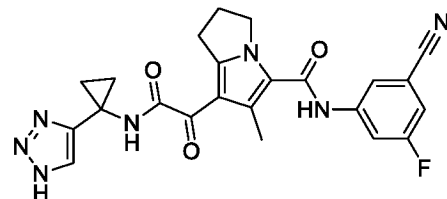
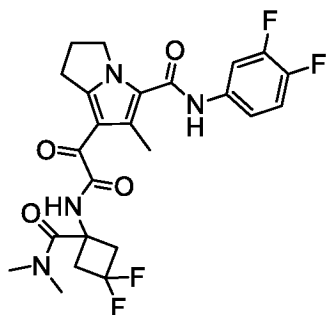
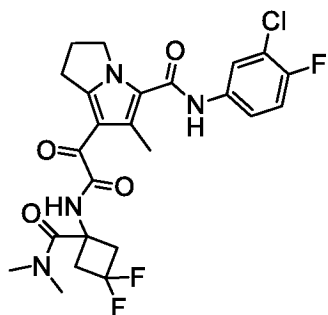
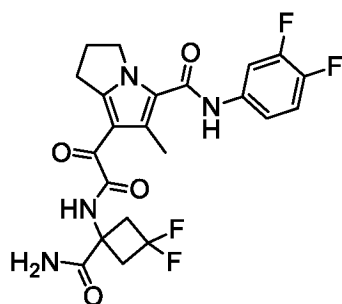
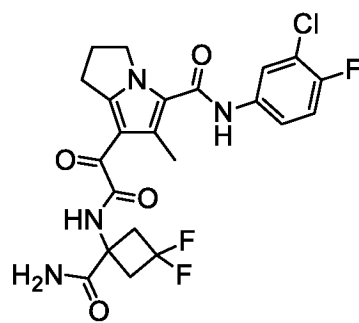
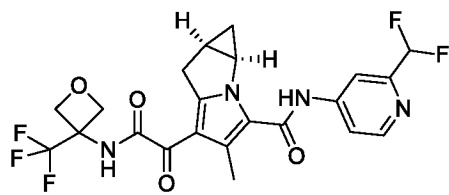


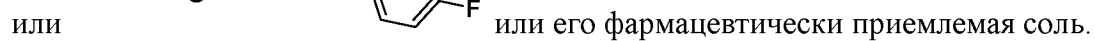




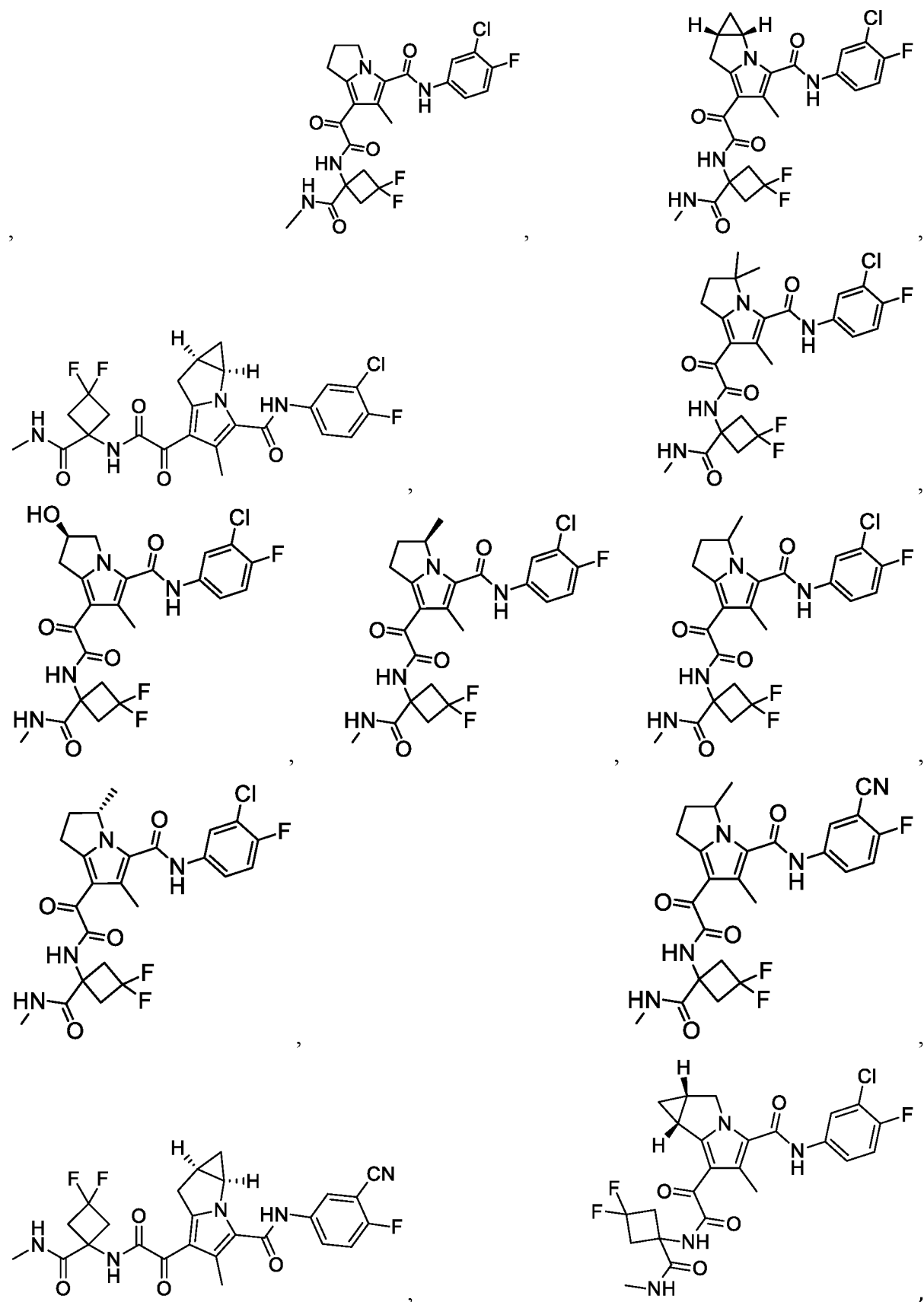


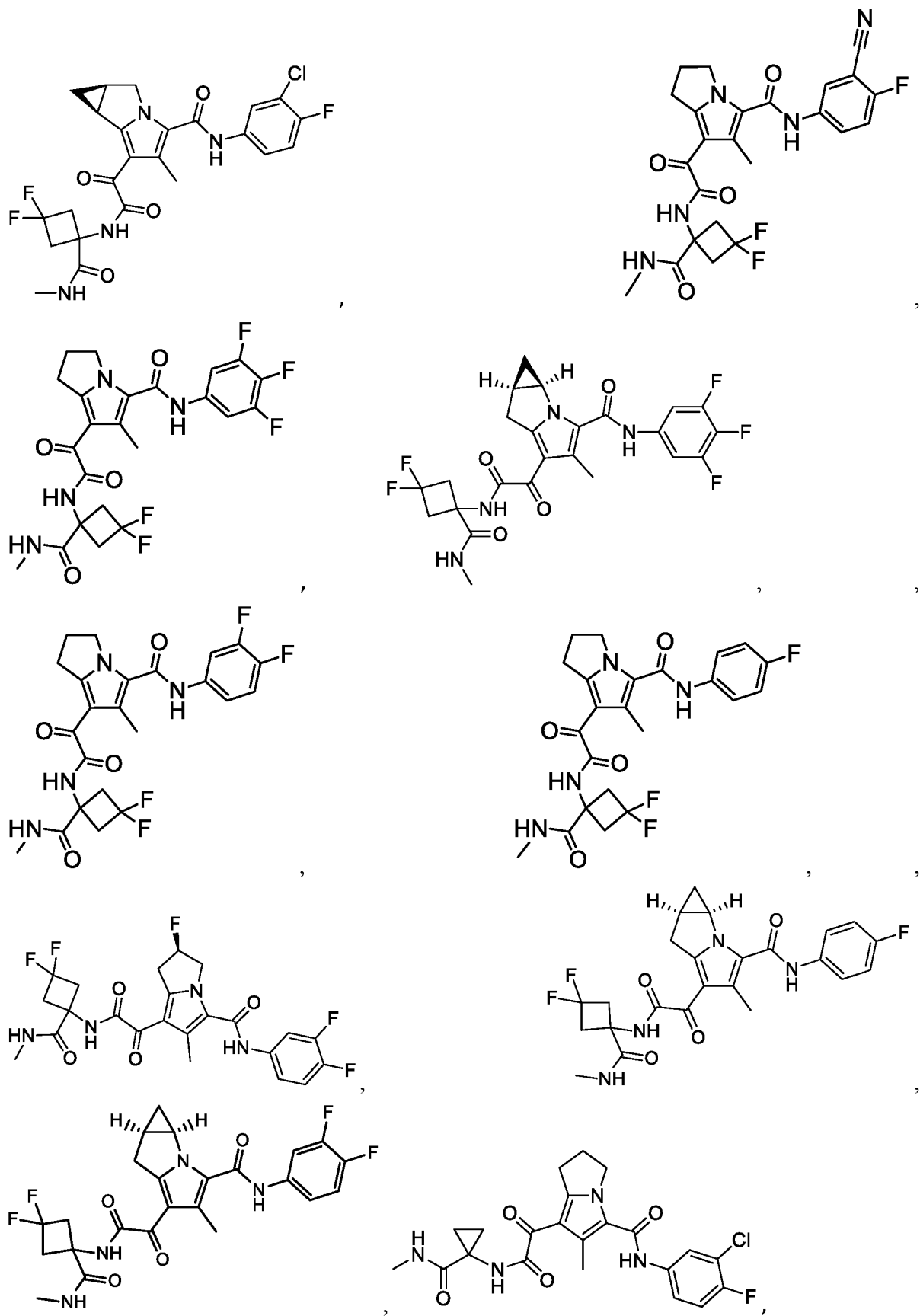


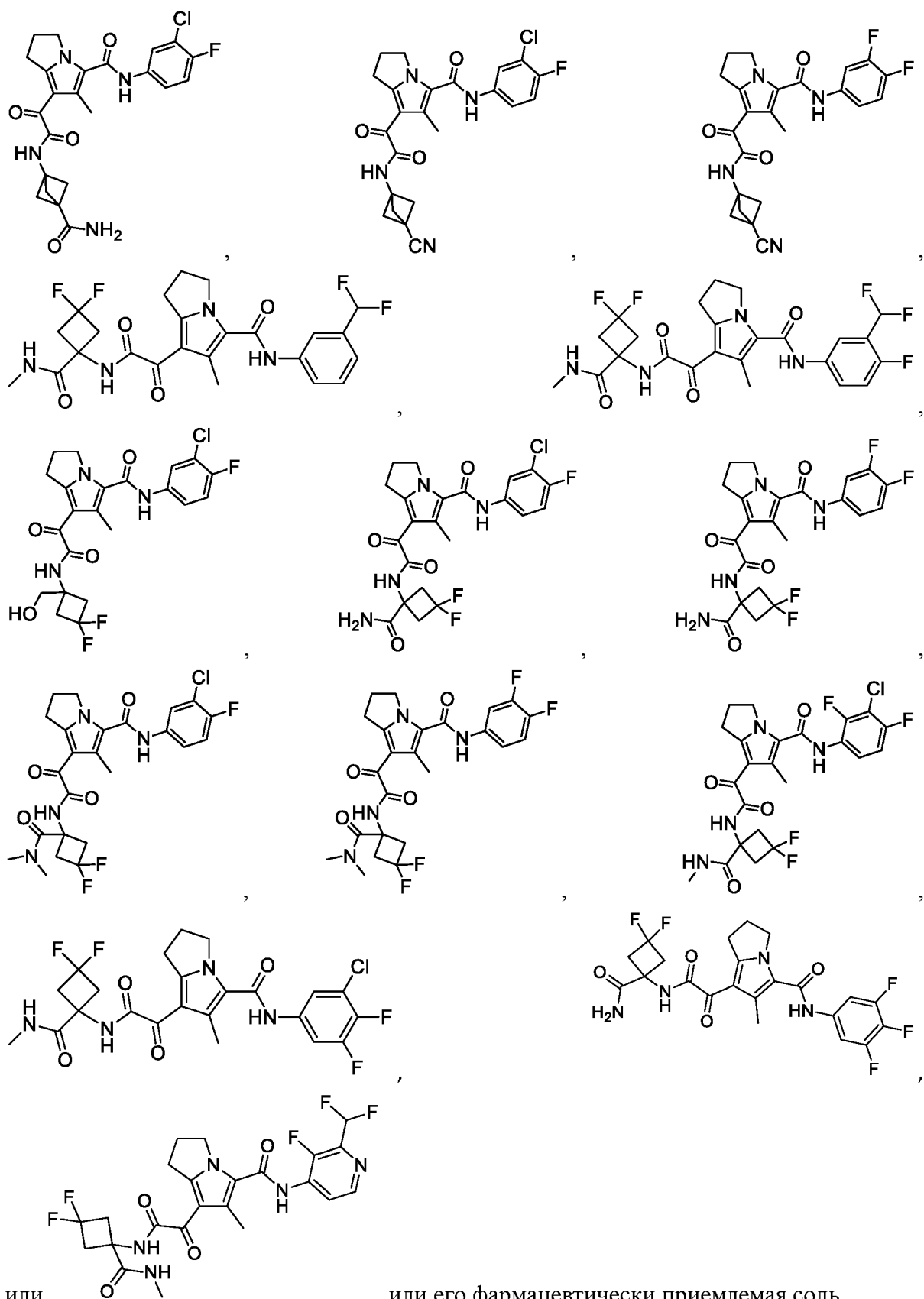




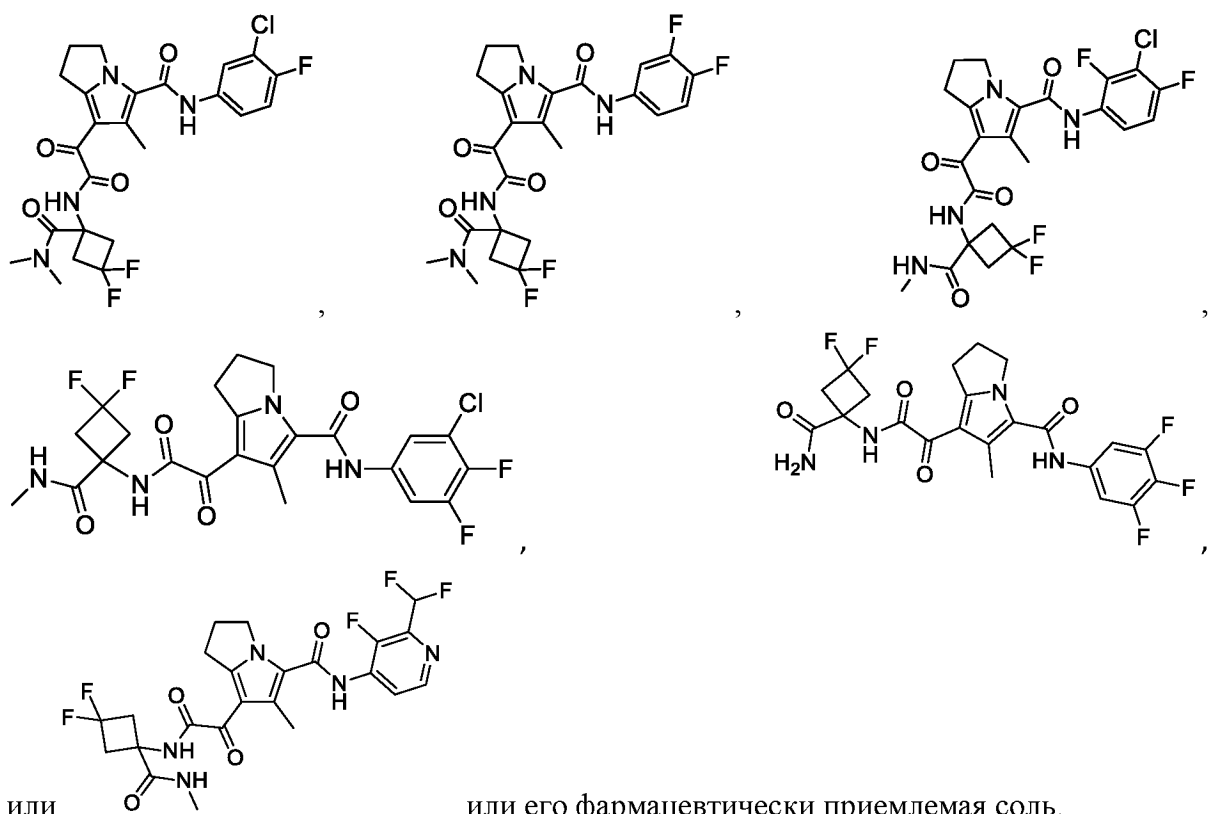
69



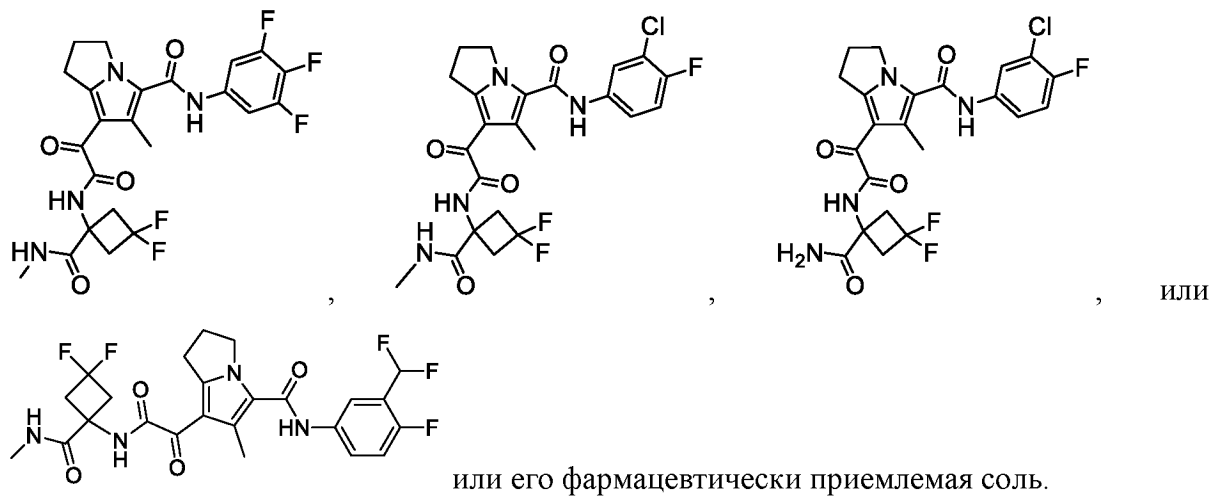
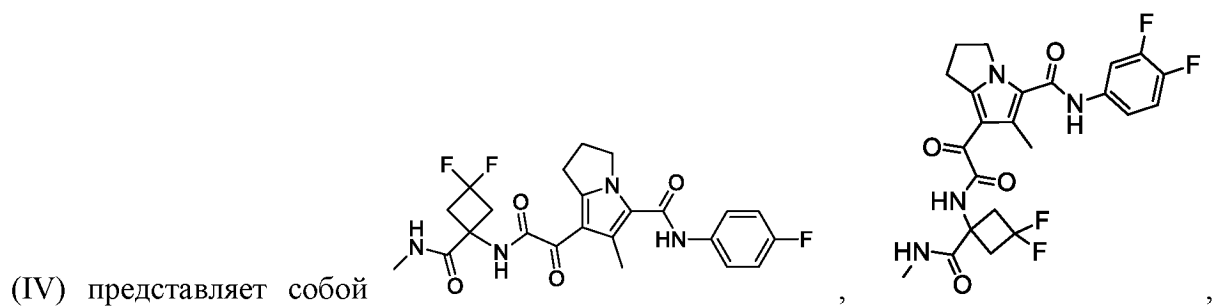




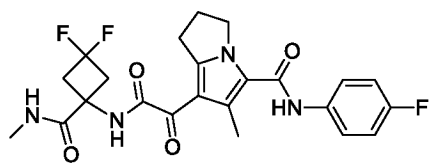
[0094] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II) или (IV) представляет собой



[0095] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II) или

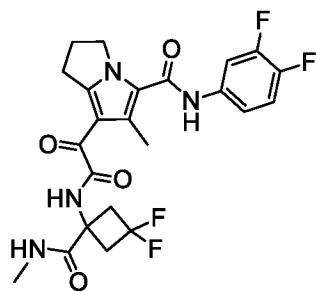


[0096] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II) или (IV) представляет собой



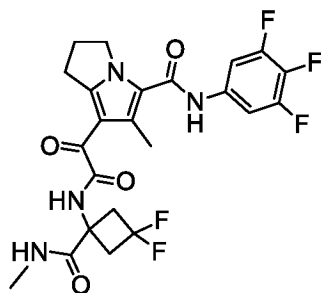
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0097] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II) или (IV) представляет собой



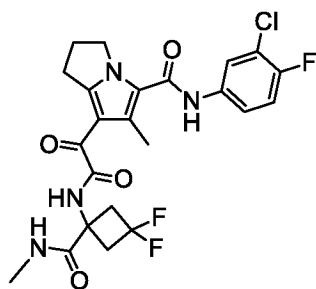
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0098] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II) или (IV) представляет собой



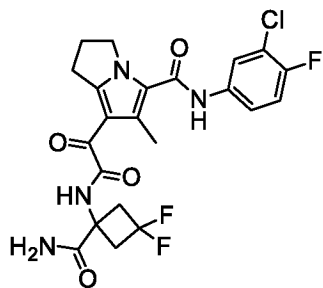
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0099] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II) или (IV) представляет собой



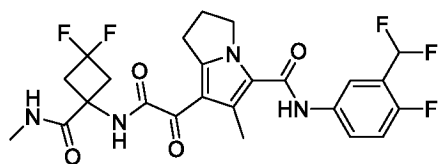
или его фармацевтически приемлемая соль.

[0100] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II) или (IV) представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0101] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I), (II) или (IV) представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

[0102] Следует понимать, что каждая из переменных (*например*, R^1 , R^2 , R^3 , R^4) может быть комбинирована с любыми другими переменными для формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV) (*например*, R^1 , R^2 , R^3 , R^4). То есть, любое из значений для R^1 можно комбинировать с любыми значениями для R^2 , R^3 , R^4 , и.т.д, описанными в настоящем изобретении.

III. КОМПОЗИЦИИ

[0103] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению (*например*, соединение формулы (I), (II), (II), (III), (IIIa) или (IV) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0104] Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит один или более дополнительных терапевтических агентов, как более подробно изложено ниже.

[0105] Фармацевтические композиции, содержащие раскрытые в настоящем изобретении соединения или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые могут быть выбраны в соответствии с обычной практикой. Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, включая скользящие вещества, наполнители, связующие вещества и тому подобное. Водные композиции могут быть получены в стерильной форме, и когда они предназначены для доставки способом,

отличным от перорального, в целом могут быть изотоническими. Все композиции могут необязательно содержать вспомогательные вещества, такие как описанные в Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, American Pharmacists Association, 2009. Вспомогательные вещества могут включать аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, углеводы, такие как декстрин, гидроксилалкилцеллюлоза, гидроксилалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и тому подобное. Согласно некоторым вариантам реализации предложена композиция в виде твердой лекарственной формы, включая твердую пероральную лекарственную форму.

[0106] Композиции включают композиции, подходящие для различных способов введения, включая пероральное введение. Композиции могут быть представлены в единичной дозированной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известных в области фармации. Такие способы включают стадию объединения активного ингредиента (например, соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли) с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Композиции могут быть получены путем равномерного и тщательного объединения активного ингредиента с жидкими вспомогательными веществами или тонкоизмельченными твердыми вспомогательными веществами или обоими, а затем, при необходимости, формованием продукта. Методы и составы, в целом, описаны в The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006.

[0107] Композиции, описанные в настоящем изобретении, которые подходят для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц (единичной дозированной формы), включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента. Согласно одному из вариантов реализации фармацевтическая композиция представляет собой таблетку.

[0108] Представленные в настоящем изобретении фармацевтические композиции включают одно или более соединений, описанных в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемую соль вместе с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом и необязательно другими терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в любой форме, подходящей для предполагаемого способа введения. При использовании

для перорального применения, например, могут быть приготовлены таблетки, пастилки, таблетки для рассасывания, водные или масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые или мягкие капсулы, сиропы или эликсиры. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены в соответствии с любым способом, известным в данной области для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать одно или более вспомогательных веществ, включая подслащивающие агенты, ароматизаторы, красители и консерванты, чтобы обеспечить приятный препарат. Приемлемыми являются таблетки, содержащие активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для изготовления таблеток. Указанными вспомогательными веществами могут быть, например, инертные разбавители, такие как карбонат кальция или натрия, лактоза, моногидрат лактозы, кроскармеллоза натрия, повидон, фосфат кальция или натрия; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие агенты, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, желатин или аравийская камедь; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или могут быть покрыты известными способами, включая микрокапсулирование, чтобы замедлить разложение и адсорбцию в желудочно-кишечном тракте и тем самым обеспечить продолжительное действие в течение более длительного периода. Например, может быть использован материал с временной задержкой, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат в отдельности или с воском.

[0109] Количество активного ингредиента, которое может быть объединено с неактивными ингредиентами для получения лекарственной формы, может варьироваться в зависимости от субъекта, которому назначено лечение, и конкретного способа введения. Например, согласно некоторым вариантам реализации лекарственная форма для перорального введения людям может содержать приблизительно от 1 до 1000 мг активного вещества, приготовленного с подходящим и удобным количеством фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество варьируется от примерно 5 до примерно 95% от общего количества композиций (масс: масс).

[0110] Согласно некоторым вариантам реализации композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению (например, соединение формулы (I), (II), (III), (IIIa) или (IV)) или его фармацевтически приемлемую соль, в одном варианте не содержит агента, негативно влияющего на скорость метаболизма активного ингредиента. Таким образом, следует понимать, что композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, в одном аспекте не содержат агента, который будет влиять (например, замедлять, препятствовать или останавливать) на метаболизм соединения согласно настоящему изобретению или любого другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением настоящего описания. Также следует понимать, что любой из способов, наборов, изделий и т.п., подробно описанных в настоящем изобретении, в одном аспекте, не содержит агента, который будет влиять (например, замедлять, препятствовать или останавливать) на метаболизм соединения согласно настоящему изобретению или любого другого активного ингредиента, вводимого отдельно, последовательно или одновременно с соединением настоящего описания.

IV. СПОСОБЫ

[0111] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения вирусной инфекции гепатита В (HBV), включающие введение индивидууму (например, человеку), инфицированному вирусом гепатита В, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Как правило, индивидуум страдает хронической инфекцией гепатита В, хотя в объем настоящего описания входит лечение людей с острой инфекцией вирусом гепатита В.

[0112] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ ингибирования репликации HBV, включающие введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму (например, человеку).

[0113] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ уменьшения вирусной нагрузки, связанной с инфекцией HBV, где способ включает введение индивидууму (например, человеку), инфицированному HBV, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где терапевтически

эффективного количества достаточно для снижения вирусной нагрузки HBV у индивидуума.

[0114] Как более подробно описано в настоящем изобретении, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими агентами индивидууму (*например*, человеку), инфицированному HBV. Дополнительные терапевтические агенты можно вводить инфицированному индивидууму (*например*, человеку) в то же время, что и соединение согласно настоящему изобретению или до или после введения соединения согласно настоящему изобретению.

[0115] Согласно некоторым вариантам реализации предложено соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом HBV. Согласно некоторым вариантам реализации предложено применение соединения согласно настоящему изобретению (*например*, соединения формулы (I)), или его фармацевтически приемлемой соли, для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекции HBV. Согласно некоторым вариантам реализации соединение

[0116] Как более подробно описано в настоящем изобретении, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить с одним или более дополнительными терапевтическими агентами индивидууму (*например*, человеку), инфицированному HBV. Кроме того, согласно некоторым вариантам реализации при применении для лечения или предотвращения HBV соединение согласно настоящему изобретению можно вводить с одним или более (*например*, одним, двумя, тремя, четырьмя или более) дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против HBV, вакцин против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобного рецептора (TLR), лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ipr4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов входа вируса HBV, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК) и ddRNAi, модуляторов эндонуклеаз, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е антигена вируса гепатита В, ингибиторов ковалентнонепрерывной

кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибиторов аргиназы, и других лекарственных средств против HBV.

V. ВВЕДЕНИЕ

[0117] Соединения согласно настоящему изобретению (также называемые в настоящем изобретении активными ингредиентами) можно вводить любым способом, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие способы включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подъязычный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и тому подобное. Понятно, что предпочтительный путь может изменяться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество некоторых соединений, раскрытых в настоящем изобретении, состоит в том, что они перорально биодоступны и могут дозироваться перорально.

[0118] Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить индивидууму в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение требуемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев или по меньшей мере примерно 12 месяцев или дольше. В одном варианте соединения вводят в ежедневном или прерывистом режиме в течение продолжительности жизни индивидуума.

[0119] Дозировка или частота дозирования соединения согласно настоящему изобретению могут быть скорректированы в ходе лечения на основании решения вводящего врача.

[0120] Соединение можно вводить индивидууму (например, человеку) в эффективном количестве. Согласно некоторым вариантам реализации соединения вводят один раз в день.

[0121] Соединение можно вводить посредством любых подходящих способов и средств, таких как пероральное или парентеральное (например, внутривенное) введение. Терапевтически эффективные количества соединения могут включать от примерно 0,00001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки, например от примерно 0,0001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки, или например от примерно 0,001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 1 мг/кг массы тела в сутки, или например от примерно 0,01 мг/кг массы тела в сутки до примерно 1 мг/кг массы тела в сутки, или например от примерно 0,05 мг/кг массы тела в сутки до примерно 0,5 мг/кг массы тела в сутки, или например от примерно 0,3 мг до примерно 30 мг в сутки, или например от примерно 30 мг до примерно 300 мг в сутки.

[0122] Соединение согласно настоящему изобретению можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в любом дозированном количестве соединения согласно настоящему изобретению (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества могут включать от примерно 1 мг на дозу до примерно 1000 мг на дозу, например от примерно 50 мг на дозу до примерно 500 мг на дозу, или например от примерно 100 мг на дозу до примерно 400 мг на дозу, или например от примерно 150 мг на дозу до примерно 350 мг на дозу, или например от примерно 200 мг на дозу до примерно 300 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения согласно настоящему изобретению составляют примерно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475 или примерно 500 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения согласно настоящему изобретению составляют примерно 100 мг на дозу, или примерно 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450 или примерно 500 мг на дозу. Однократную дозу можно вводить почасово, ежедневно или еженедельно. Например, однократную дозу можно вводить один раз в 1 час, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 или один раз каждые 24 часа. Однократную дозу можно вводить один раз в 1 день, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 дней. Однократную дозу можно вводить один раз в неделю, 2, 3 или один раз каждые 4 недели. Согласно некоторым вариантам реализации однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу можно вводить один раз в месяц.

[0098] Другие терапевтически эффективные количества соединения согласно настоящему изобретению составляют примерно 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или примерно 100 мг на дозу.

[0123] Частота дозирования соединения согласно настоящему изобретению будет определяться потребностями отдельного пациента и может составлять, например, один раз в день или два раза или более раз в день. Введение соединения продолжают до тех пор, пока это необходимо для лечения инфекции, вызванной вирусом HBV. Например, соединение можно вводить человеку, инфицированному HBV, в течение периода от 20 дней до 180 дней или, например, в течение периода от 20 дней до 90 дней или, например, в течение периода от 30 дней до 60 дней.

[0124] Введение может быть прерывистым, с периодом в несколько или более дней, в течение которых пациент получает суточную дозу соединения согласно настоящему изобретению с последующим периодом в несколько или более дней, в течение которых пациент не получает суточной дозы соединения. Например, пациент может получать дозу соединения через день или три раза в неделю. Снова в качестве примера, пациент может получать дозу соединения каждый день в течение периода от 1 до 14 дней с последующим периодом от 7 до 21 дня, в течение которого пациент не получает дозу соединения, с последующим периодом (например, от 1 до 14 дней), в течение которого пациент снова получает суточную дозу соединения. Альтернативные периоды введения соединения с последующим не введением соединения могут быть повторены по клиническим показаниям для лечения пациента.

[0125] Согласно одному из вариантов реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (*например*, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0126] Согласно одному из вариантов реализации предложены наборы, содержащие соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (*например*, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами.

[0127] Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами.

Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно другим вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно дополнительным вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агента могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов.

[0128] Согласно некоторым вариантам реализации, когда соединение согласно настоящему изобретению комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем изобретении, компоненты композиции вводят в одновременном или последовательном режиме. При введении последовательно, комбинацию можно вводить за два или более введения.

[0129] Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной форме для перорального введения.

[0130] Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению вводят с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

VI. КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

[0131] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции, вызванной вирусом HBV у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. Согласно одному из вариантов реализации предложен способ лечения

инфекции, вызванной вирусом HBV, у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов.

[0132] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения инфекции, вызванной вирусом HBV, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции, вызванной вирусом HBV.

[0133] Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно другим вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно дополнительным вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агента могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов.

Введение комбинированной терапии против HBV

[0134] Согласно некоторым вариантам реализации когда соединение согласно настоящему изобретению комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, как описано выше, компоненты композиции вводят в одновременном или последовательном режиме. При введении последовательно, комбинацию можно вводить за два или более введения.

[0135] Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

[0136] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (I) получают в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более соединений, подходящих для лечения HBV. Согласно некоторым вариантам реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения HBV.

[0137] Согласно некоторым вариантам реализации такие таблетки подходят для дозирования один раз в сутки.

[0138] Согласно указанным выше вариантам реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против HBV. Например, дополнительный терапевтический агент может быть выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств против HBV, других лекарственных средств против HBV, ингибиторов 3-диоксигеназы (IDO), антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, модулятора аполипопротеина A1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарных аттенюаторов, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), антагониста хемокина CCR2, ингибиторов CD137, ингибиторов CD160, ингибиторов CD305, агониста и модулятора CD4, соединений, нацеленных на HBsAg, соединений, нацеленных на внутренний антиген вируса гепатита В (HBcAg), ингибиторов ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК (cccDNA), ингибиторов циклофилина, цитокинов, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ip14), ингибитора ДНК-полимеразы, модулятора эндонуклеаз, эпигенетических модификаторов, агониста фарнезоидного X-рецептора, модификаторов или редакторов генов, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, антител к HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, ингибиторов репликации HBV, ингибиторов РНКаз HBV, вакцин против HBV, ингибиторов входа

вируса HBV, ингибиторов HBx, модулятора большого белка оболочки гепатита В, стимулятора большого белка оболочки гепатита В, модулятора структурного белка гепатита В, ингибиторов поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторов секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторов Е антигена вируса гепатита В, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибитора структурного белка вируса гепатита, ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибитора гиалуронидазы, IAP ингибиторов, агониста IL-2, агониста IL-7, агониста иммуноглобулина, модулятора иммуноглобулина G, иммуномодуляторов, индоламин-2, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, агониста интерферона, лиганда интерферона альфа-1, лиганда интерферона альфа-2, модулятора лиганда интерферона альфа-5, лиганда интерферона альфа, модулятора лиганда интерферона альфа, лиганда рецептора интерферона альфа, лиганда интерферона бета, лиганда интерферона, модулятора рецептора интерферона, лиганда интерлейкина-2 , ингибиторов iрi4, ингибиторов лизин-деметилазы, ингибиторов гистон-деметилазы, ингибиторов KDM5, ингибиторов KDM1, ингибиторов лектино-подобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G), ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, микроРНК агентов для генной терапии, модуляторов Axl, модуляторов B7-H3, модуляторов B7-H4, модуляторов CD160, модуляторов CD161, модуляторов CD27, модуляторов CD47, модуляторов CD70, модуляторов GITR, модуляторов HEVEM, модуляторов ICOS, модуляторов Mer, модуляторов NKG2A, модуляторов NKG2D, модуляторов OX40, модуляторов SIRPalpa, модуляторов TIGIT, модуляторов Tim-4, модуляторов Tyro, ингибиторов Na⁺ таурохолат котранспортирующего полипептида, ингибиторов рецептора 2B4 естественных клеток-киллеров, стимуляторов гена NOD2, ингибитора нуклеопротеинов, модуляторов нуклеопротеинов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, ингибитора пептидил-пролил-изомеразы, ингибитора фосфатидилинозитол-3-киназы, белков рекомбинантного фагоцитарного рецептора А (SRA), рекомбинантного тимозина альфа, стимулятора индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, ингибитора обратной транскриптазы, ингибитора рибонуклеазы, ингибитора РНК/ДНК-полимеразы, коротких интерферирующих РНК (миРНК), коротких синтетических шпилечных РНК (sshRNAs), ингибитора гена SLC10A1, миметиков SMAC, ингибитора тирозинкиназы Src, агониста стимулятора генов интерферона (STING), стимуляторов NOD1, ингибитора Т-клеточного поверхностного гликопротеина CD28, модулятора Т-клеточного поверхностного гликопротеина CD8,

агониста тимозина, лиганда тимозина альфа-1, ингибиторов Tim-3, агониста TLR-3, агониста TLR-7, агониста TLR-9, стимулятора гена TLR9, модуляторов toll-подобных рецепторов (TLR), ингибиторов рибонуклеотидредуктазы вируса, модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), цинк-пальцевых нуклеаз или синтетических нуклеаз (TALEN) и их комбинаций.

[0139] Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению получают в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более соединений, подходящих для лечения HBV. Согласно некоторым вариантам реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения HBV, такой как ингибиторы 3-диоксигеназы (IDO), модулятор аполипопротеина A1, ингибиторы аргиназы, ингибиторы В- и Т-лимфоцитарных аттенюаторов, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), антагонист хемокина CCR2, ингибиторы CD137, ингибиторы CD160, ингибиторы CD305, агонист и модулятор CD4, соединения, нацеленные на HBsAg, соединения, нацеленные на внутренний антиген вируса гепатита В (HBcAg), аллостерические модуляторы корового белка, ингибиторы ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК (cccDNA), ингибиторы циклофилина, ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ірі4), ингибитор ДНК-полимеразы, модулятор эндонуклеаз, эпигенетические модификаторы, агонист фарнезоидного X-рецептора, ингибиторы HBsAg, ингибиторы секреции или сборки HBsAg, ингибиторы ДНК-полимеразы HBV, ингибиторы репликации вируса гепатита В, ингибиторы РНКазы HBV, ингибиторы входа вируса HBV, ингибиторы HBx, модулятор большого белка оболочки гепатита В, стимулятор большого белка оболочки гепатита В, модулятор структурного белка гепатита В, ингибиторы поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторы секреции или сборки поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторы Е антигена вируса гепатита В, ингибиторы репликации вируса гепатита В, ингибитор структурного белка вируса гепатита В, ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибитор гиалуронидазы, ингибиторы IAPs, агонист IL-2, агонист IL-7, иммуномодуляторы, ингибиторы индоламин-2, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, лиганд интерлейкина-2 , ингибиторов ірі4, ингибиторы лизин-деметилазы, ингибиторы гистон-деметилазы, ингибиторы KDM1, ингибиторы KDM5, ингибиторы лектино-подобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G), ингибиторы гена 3 активации лимфоцитов, активаторы рецептора лимфотоксина-бета, модуляторы

Ax1, модуляторы B7-H3, модуляторы B7-H4, модуляторы CD160, модуляторы CD161, модуляторы CD27, модуляторы CD47, модуляторы CD70, модуляторы GTR, модуляторы HEVEM, модуляторы ICOS, модуляторы Mer, модуляторы NKG2A, модуляторы NKG2D, модуляторы OX40, модуляторы SIRPalpha, модуляторы TIGIT, модуляторы Tim-4, модуляторы Туго, ингибиторы Na⁺ таурохолат котранспортирующего полипептида, ингибиторы рецептора 2B4 естественных клеток-киллеров, стимуляторы гена NOD2, ингибитор нуклеопротеинов, модуляторы нуклеопротеинов, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибитор пептидил-пролил-изомеразы, ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы, стимулятор индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор рибонуклеазы, ингибитор РНК/ДНК-полимеразы, ингибитор гена SLC10A1, миметики SMAC, ингибитор тирозинкиназы Src, агонист стимулятора генов интерферона (STING), стимулятор NOD1, ингибитор Т-клеточного поверхностного гликопротеина CD28, модулятор Т-клеточного поверхностного гликопротеина CD8, агонист тимозина, лиганд тимозина альфа-1, ингибитор Tim-3, стимулятор гена TLR9, модулятор toll-подобных рецепторов (TLR), ингибиторы рибонуклеотидредуктазы вируса, и их комбинации.

[0140] Согласно некоторым вариантам реализации соединение согласно настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из комбинированных лекарственных средств против HBV, вакцин против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобного рецептора (TLR), лигандов рецептора интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ip4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов входа вируса HBV, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК) и ddRNAi, модуляторов эндонуклеаз, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е антигена вируса гепатита В, ингибиторов ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов

пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств против HBV.

Комбинированные лекарственные средства против HBV

[0141] Примеры комбинированных лекарственных средств для лечения HBV включают TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); ABX-203, ламивудин и PEG-IFN-alpha; ABX-203 адефовир и PEG-IFNalpha; и INO-1800 (INO-9112 и RG7944).

Другие лекарственные средства против HBV

[0142] Примеры других лекарственных средств для лечения HBV включают альфа-гидрокситрополон, амдоксовир, бета-гидроксицитозинового нуклеозида, CCC-0975, эльвудитабин, эсетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NOV-205 (molixan, BAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ка Шу Нин, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловую кислоту, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, гепуинфен, ДасКлостер 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, ДасКлостер-0039, гепуинфен, IMB-2613, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, UB-551, и ZH-2N и соединения, описанные в US20150210682 (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164 и WO2016023877.

Вакцины против HBV

[0143] Вакцины против HBV включают как профилактические, так и терапевтические вакцины. Примеры профилактических вакцин против HBV включают Vaxelis, Hexaxim, Hepelisav, Mosquirix, вакцину DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцину DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профилактическую вакцину против гепатита В (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, Engerix B®, рекомбинантную вакцину против гепатита В (внутримышечная, Kangtai Biological Products), рекомбинантную вакцину против гепатита В (дрожжи *Hansenula polymorpha*, внутримышечная, Hualan Biological Engineering), рекомбинантную вакцину против поверхностного антигена

гепатита В, Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Нер В, HBAI-20, Infanrix-DTaP-IPV-Нер В-Hib, Pentabio Vaksин DTP-HB-Hib, Comvac 4, Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Нер В, Comvax, вакцину DTP-Hib-HBV, вакцину DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, DTwP-Нер вакцину В-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac В mcf, Revac В+, Fendrix, DTwP-НерВ-Hib, DNA-001, Shan6, вакцину rhHBsAG и вакцину DTaP-rHB-Hib.

[0144] Примеры терапевтических вакцин против HBV включают комплекс HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Нер-В, NASVAC, abi-HB (внутривенная), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидную вакцину (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac В mcf, Revac В+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, вакцину im/TriGrid/антиген, Mega-CD40L-адъювантную вакцину, НерВ-в, RG7944 (INO-1800), рекомбинантную основанную на VLP терапевтическую вакцину (инфекция HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B TG-1050 и Lm HBV.

Ингибиторы ДНК-полимеразы HBV

[0145] Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы HBV включают адефовир (HEPSERA[®]), эмтрицитабин (EMTRIVA[®]), тенофовира дизопроксила фумарат (VIREAD[®]), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксил фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, безифовир, энтекавир (BARACLUDE[®]), энтекавира малеат, телбивудин (TYZEKA[®]), прадефовира, клевудин, рибавирин, ламивудин (EPIVIR-HBV[®]), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксила аспартат, тенофовира дизопроксила оротат и HS-10234.

Иммуномодуляторы

[0146] Примеры иммуномодуляторов включают ринтатолиמוד, имидола гидрохлорид, ингарон, dermaVir, плаквенил (гидрохлорохин), пролейкин, гидроксимочевину, микофенолата мофетил (MPA) и сложноэфирное производное микофенолата мофетила (MMF), WF-10, рибавирин, IL-12, INO-9112, полимер

полиэтиленимина (PEI), Гепон, VGV-1, MOR-22, BMS-936559, RO-7011785, RO-6871765 и IR-103.

Модуляторы toll-подобных рецепторов (TLR)

[0147] Модуляторы TLR включают модуляторы TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12, и TLR13. Примеры модуляторов TLR3 включают ринтатолимод, poly-ICLC, RIBOXXON[®], Ароххим, RIBOXXIM[®], IPH-33, MCT-465, MCT-475 и ND-1.1.

[0148] Примеры модуляторов TLR7 включают GS-9620, GSK-2245035, имиквимод, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3М-051, SB-9922, 3М-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795 и соединения, описанные в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) и US20090047249 (Gilead Sciences).

[0149] Примеры модуляторов TLR8 включают мотолимод, резиквимод, 3М-051, 3М-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 и соединения, описанные в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) и US20130251673 (Novira Therapeutics).

[0150] Примеры модуляторов TLR9 включают BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолимод (MGN-1703), литенимод и CYT-003-QbG10.

Лиганды рецептора интерферона-альфа

[0151] Примеры лигандов рецептора интерферона-альфа включают интерферон альфа-2b (INTRON A[®]), пегилированный интерферон альфа-2a (PEGASYS[®]), пегилированный интерферон альфа-1b, интерферон альфа-1b (HAPGEN[®]), Велдон, Инфрадур, Роферон-А, YPEG-интерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Альгерон, Альфарон, Ингарон (интерферон-гамма), rSIFN-co (рекомбинантный суперинтерферон), Yпегинтерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пегинтерферон альфа-2b (PEG-INTRON[®]), Биоферон, Новаферон, Инмутаг (Inferon),

MULTIFERON®, интерферон альфа-n1 (HUMOFERON®), интерферон бета-1a (AVONEX®), Шаферон, интерферон альфа-2b (Аххо), Альфаферон, интерферон альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферон альфа 2 (CJ), Лаферон, VIPEG, BLAUFERON-A, BLAUFERON-B, Intermax Alpha, Реальдирон, Ланстион, Пегаферон, PDferon-B, PDferon-B, интерферон альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), альфаинтерферон-2b, Калферон, Пегнано, Феронсур, PegiНер, интерферон альфа-2b (Zydus-Cadila), Optireg A, Realfa 2B, Релиферон, интерферон альфа-2b (Amega), интерферон альфа-2b (Virchow), ropегinterferon альфа-2b, rHSA-IFN альфа-2a (белок слияния рекомбинантного человеческого сывороточного альбумина - интерферона альфа 2a), rHSA-IFN альфа 2b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пегинтерферон альфа-2b (Amega) пегинтерферон альфа-2a, Реаферон-ЕС, Проквиферон, Униферон, Урифрон, интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Anterferon, Shanferon, Layfferon, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Пегстат, rHSA-IFNalpha-2b и Интерапо (Interapa).

Ингибиторы гиалуронидазы

[0152] Примеры ингибиторов гиалуронидазы включают астодример.

Ингибиторы поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg)

[0153] Примеры ингибиторов HBsAg включают HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 и REP-006 и REP-9AC'.

[0154] Примеры ингибиторов секреции HBsAg включают BM601.

Ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ip14)

[0155] Примеры ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ip14) включают AGEN-2041, AGEN-1884, ипилимумаб, белатацепт, PSI-001, PRS-010, моноклональные антитела Probody, тремелидумаб и JHL-1155.

Ингибиторы циклофилина

[0156] Примеры ингибиторов циклофилина включают CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 и соединения, описанные в US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) и US20130344029 (Gilead Sciences).

Ингибиторы входа вируса HBV

[0157] Примеры ингибиторов входа вируса HBV включают Мирклюдекс В.

Антисмысловый олигонуклеотид, нацеленный на вирусную мРНК

[0158] Примеры антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК включают ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404.

Короткие интерферирующие РНК (miРНК) и ddRNAi.

[0159] Примеры *miРНК* включают ТКМ-HBV (ТКМ-НерВ), ALN-HBV, SR-008, НерВ-nRNA, и ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

[0160] Примеры направленной на ДНК РНК-интерференции (ddRNAi) включают ВВ-HB-331.

Модуляторы эндонуклеаз

[0161] Примеры модуляторов эндонуклеаз включают PGN-514.

Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы

[0162] Примеры ингибиторов рибонуклеотидредуктазы включают Тримидокс.

Ингибиторы Е антигена вируса гепатита В

[0163] Примеры ингибиторов Е антигена вируса гепатита В включают вогонин.

Ингибиторы ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК (cccDNA)

[0164] Примеры ингибиторов cccDNA включают BSBI-25 и CHR-101.

Агонист фарнезоидного X-рецептора

[0165] Пример агониста фарнезоидного X-рецептора включает EYP-001.

Антитела к HBV

[0166] Примеры антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, включают GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, Гепабулин IV SN, и лекарственное средство, содержащее моноклональное антитело полностью человеческого происхождения (инфекция вируса гепатита В, Humabs BioMed).

[0167] Примеры антител к HBV, включающие моноклональные антитела и поликлональные антитела, включают Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (гипериммунный гепатит В), Omri-Нер-В, Nabi-НВ, Hepatect CP, HepaGam В, игантиб,

Niuliva, CT-P24, иммуноглобулин к вирусу гепатита В (внутривенно, pH4, инфекция HBV, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta (BT-088).

[0168] Моноклональное антитело полностью человеческого происхождения, такое как HBC-34.

Антагонист хемокина CCR2s

[0169] Примеры антагонистов хемокина CCR2 включают пропагерманиум.

Агонист тимозина

[0170] Примеры агонистов тимозина включают тимальфазин, рекомбинантный тимозин альфа 1 (GeneScience)

Цитокины

[0171] Примеры цитокинов включают рекомбинантный IL-7, CYT-107, интерлейкин-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантный интерлейкин-2 человека (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 и целмолейкин.

Модуляторы нуклеопротеинов

[0172] Модуляторы нуклеопротеинов могут представлять собой либо ингибиторы ядерных, либо капсидных белков HBV. Примеры ингибиторов нуклеопротеинов включают AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, BAY 41-4109, морфотиадина мезилат, JNJ-379 и DVR-23. Ингибиторы сборки капсида, такие как AB-423.

[0173] Примеры ингибиторов капсида включают соединения, описанные в US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057(Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche).

Стимуляторы индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1

[0174] Примеры стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1 включают SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, и ORI-7170, RGT-100.

Стимуляторы NOD2

[0175] Примеры стимуляторов NOD2 включают SB-9200.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

[0176] Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, бупарлисиб, CDZ-173, CLR-457, пиктилисиб, нератиниб, ригосертиб, ригосертиб натрия, EN-3342, TGR-1202, альпелисиб, дувелисиб, IPI-549, UCB-5857, таселисиб, XL-765, гедатолисиб, ME-401, VS-5584, копанлисиб, CAI оротат, перифосин, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиб, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, пиларалисиб, BAY-1082439, пуквитиниба мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиб, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, теналисиб, воксталисиб и CLR-1401.

Ингибиторы пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO)

[0177] Примеры ингибиторов IDO включают эпикадостат (INCB24360), ресминостат (4SC-201), индоксимод, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 и соединения, описанные в US20100015178 (Incyte).

Ингибиторы PD-1

[0178] Примеры ингибиторов PD-1 включают ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110 и mDX-400.

Ингибиторы PD-L1

[0179] Примеры ингибиторов PD-L1 включают атезолизумаб, авелумаб, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, дурвалумаб, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072 и BMS-936559.

Рекомбинантный тимозин альфа-1

[0180] Примеры рекомбинантного тимозина альфа включают NL-004 и ПЭГилированный тимозин альфа-1.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

[0181] Примеры ингибиторов BTK включают ABBV-105, акалабрутиниб (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, дасатиниб, ибрутиниб, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, спебрутиниб, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025 и соединения, описанные в US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) и US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Ингибиторы KDM

[0182] Примеры ингибиторов KDM5 включают соединения, описанные в WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics), US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

[0183] Примеры ингибиторов KDM1 включают соединения, описанные в US9186337B2 (Oryzon Genomics) и GSK-2879552, RG-6016, ORY-2001.

Ингибиторы репликации HBV

[0184] Примеры ингибиторов репликации вируса гепатита В включают изотиафлудин, IQP-HBV, RM-5038 и Xingantie.

Ингибиторы аргиназы

[0185] Примеры аргиназы включают CB-1158, C-201 и ресминонат.

Комбинированная терапия против HBV

[0186] Согласно одному варианту реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Комбинированная терапия, включающая ингибитор ДНК-полимеразы HBV

[0187] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с

ингибитором ДНК-полимеразы HBV. Согласно другому конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, лигандов рецептора интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, Ингибиторов секреции или сборки HBsAg, соединений, нацеленных на HbcAg, ингибиторов циклофилина, вакцин против HBV, ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, миРНК, микроРНК агентов для генной терапии, модуляторов эндонуклеаз, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е антигена вируса гепатита В, рекомбинантного белка SRA, ингибиторов src киназы, ингибиторов HBx, ингибиторов cccDNA, sshRNA, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов ядерного или капсидного белка HBV), стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов аргиназы, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, ингибиторов рецептора 2B4 естественных клеток-киллеров, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ip4), ингибиторов CD137, ингибиторов лектино-подобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G) , ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарных аттенуаторов, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов, PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов BTK, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRPalpha, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, эпигенетических модификаторов, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Туго, модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), цинк-пальцевых нуклеаз или синтетических нуклеаз

(TALENs), ингибиторов IAPs, миметиков SMAC, ингибиторов KDM5, ингибиторов IDO и ингибиторов репликации вируса гепатита В.

[0188] Согласно другому конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором ДНК-полимеразы HBV, одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов cccDNA, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, микроРНК агентов для генной терапии, sshRNA, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов ядерного или капсидного белка HBV).

[0189] Согласно другому конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором ДНК-полимеразы HBV и по меньшей мере одним вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранными из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

Комбинированная терапия, включающая лекарственное средство против HBV

[0190] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) или ламивудина (EPIVIR-HBV®).

[0191] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, где один или более дополнительный терапевтический агент выбран из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата или тенофовира алафенамида гемифумарата.

[0192] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: адефовира (Hepsera®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (Tyzeka®) или ламивудина (EpiVir-HBV®), и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, рекомбинантного IL-7, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции и сборки HBsAg, соединений, нацеленных на HbcAg, ингибиторов циклофилина, вакцин против HBV, ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, миРНК, микроРНК агентов для генной терапии, модуляторов эндонуклеаз, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е антигена вируса гепатита В, рекомбинантных белков SRA, ингибиторов sgs киназы, ингибиторов HBx, ингибиторов cccDNA, sshRNA, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab или TCR-подобные антитела), антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов

ядерного или капсидного белка HBV), стимуляторов индуцируемого ретиновой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, стимуляторов NOD2, стимуляторов NOD1, ингибиторов аргиназы, агонистов STING, ингибиторов PI3K, активаторов рецептора лимфотоксина-бета, ингибиторов рецептора 2B4 естественных клеток-киллеров, ингибиторов гена 3 активации лимфоцитов, ингибиторов CD160, ингибиторов *ip4*, ингибиторов CD137, ингибиторов лектино-подобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G), ингибиторов TIM-3, ингибиторов В- и Т-лимфоцитарных аттенуаторов, ингибиторов CD305, ингибиторов PD-1, ингибиторов, PD-L1, ПЭГ-интерферона лямбда, ингибиторов BTK, модуляторов TIGIT, модуляторов CD47, модуляторов SIRPalpha, модуляторов ICOS, модуляторов CD27, модуляторов CD70, модуляторов OX40, модуляторов NKG2D, модуляторов Tim-4, модуляторов B7-H4, модуляторов B7-H3, модуляторов NKG2A, модуляторов GITR, модуляторов CD160, модуляторов HEVEM, модуляторов CD161, модуляторов Axl, модуляторов Mer, модуляторов Туго, модификаторов или редакторов генов, таких как CRISPR (включая CRISPR Cas9), цинк-пальцевых нуклеаз или синтетических нуклеаз (TALENs), ингибиторов IAPs, миметиков SMAC, ингибиторов KDM5, ингибиторов IDO и ингибиторов репликации вируса гепатита В.

[0193] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]) и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из пэгинтерферона альфа-2b (PEG-INTRON[®]), MULTIFERON[®], интерферона альфа 1b (HAPGEN[®]), интерферона альфа-2b (INTRON A[®]), пегилированного интерферона альфа-2a (PEGASYS[®]), интерферона альфа-n1 (HUMOFERON[®]), рибавирина, интерферона бета-1a (AVONEX[®]), Биоферона, Ингарона, Инмутага (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Зутектра, Шаферона, интерферона альфа-2b (AXXO), Альфаферона, интерферона альфа-2b (BioGeneric Pharma), Ферона, интерферон альфа-2 (CJ), BEVAC, Лаферона, VIEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Intermix Alpha, Реальдирина, Ланстиона,

Пегаферона, PDferon-B, интерферона альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), альфаинтерферона 2b, Кальферона, Пегнано, Феронсура, PegiНер, интерферона альфа-2b (Zydus-Cadila), Optipreg A, Realfa 2B, Релиферона, интерферона альфа-2b (Amega), интерферона альфа-2b (Virchow), пэгинтерферона альфа-2b (Amega), Реаферона-ЕС, Проквиферона, Униферона, Урифрона, интерферона альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Антерферона, Шанферона, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ка Шу Нин, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, аллоферон и целмолейкина.

[0194] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]), и по меньшей мере вторым терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции и сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, ингибиторов аргиназы-1, ингибиторов PI3K, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

[0195] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]), или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]); одним,

двумя или тремя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2; и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов cccDNA, антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, микроРНК агентов для генной терапии, sshRNA, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов ядерного или капсидного белка HBV).

[0196] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]), одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из

ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов cccDNA антител к HBV, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, микроРНК агентов для генной терапии, sshRNA, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов ядерного или капсидного белка HBV).

[0197] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) или ламивудина (EPIVIR-HBV[®]); одним, двумя, тремя или четырьмя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из иммуномодуляторов, модуляторов TLR7, модуляторов TLR8, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин против HBV, антител к HBV, включая антитела к HBV, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs[®], DUOBODIES[®], BITES[®], XmAbs[®], TandAbs[®], производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO, стимуляторов NOD2 ингибиторов входа вируса HBV, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов cccDNA, иРНК, микроРНК агентов для генной терапии, sshRNA, ингибиторов KDM5, и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов ядерного или капсидного белка HBV).

[0198] Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение (например, любое соединение формулы I) можно комбинировать с одним или более (один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами в любой дозировке соединения формулы I (например, от 10 мг до 1000 мг соединения).

[0199] Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или

тенофовира алафенамида. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-10; 5-15; 5-20; 5-25; 25-30; 20-30; 15-30; или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида. Описанное в настоящем изобретении соединение (например, соединение формулы I) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем изобретении, в любой дозировке соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была специально и отдельно перечислена.

[0200] Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 100-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 100-150; 100-200; 100-250; 100-300; 100-350; 150-200; 150-250; 150-300; 150-350; 150-400; 200-250; 200-300; 200-350; 200-400; 250-350; 250-400; 350-400 или 300-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 250 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 150 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила

гемифумарата или тенофовира дизопроксила. Описанное в настоящем изобретении соединение (например, соединение формулы (I)) можно комбинировать с агентами, описанными в настоящем изобретении, в любой дозировке соединения (например, от 50 мг до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была специально и отдельно перечислена.

[0201] Согласно одному из вариантов реализации предложены наборы, содержащие соединение, описанное в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительными терапевтическими агентами.

VII. НАБОРЫ

[0202] В настоящем изобретении предложен набор, содержащий соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. Набор может дополнительно содержать инструкции по применению, *например*, для применения для лечения инфекции, вызванной вирусом HBV. Инструкции по применению, как правило, представляют собой письменные инструкции, хотя также приемлемы электронные носители информации (например, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции.

[0203] В настоящем изобретении также предложен фармацевтический набор, содержащий один или более контейнеров, содержащих соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль. Необязательно прикрепленным к такому контейнеру (контейнерами) может быть уведомление в форме, предписанной государственным органом, регулирующим производство, использование или продажу фармацевтических препаратов, отражающее одобрение указанного агентства на производство, использование или продажу для введения людям. Каждый компонент (если имеется более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры или некоторые компоненты могут быть объединены в один контейнер, где допускает перекрестная реактивность и срок годности. Наборы могут быть в единичных дозированных формах, многодозовых упаковках (например, в упаковках с несколькими дозами) или в субъединичных дозах. Наборы могут также включать несколько единичных доз соединений и инструкций по применению и

упаковываться в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках (например, в больничных аптеках и производственных аптеках).

[0204] Также предложены изделия, содержащие единичную дозу соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в подходящей упаковке для применения в описанных в настоящем изобретении способах. Подходящая упаковка известна в данной области и включает, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и тому подобное. Изделие можно дополнительно стерилизовать и/или герметизировать.

VIII. ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЯ

[0205] Варианты реализации также относятся к способам и промежуточным соединениям, подходящим для получения указанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей.

[0206] Доступно множество общих ссылок, содержащих общеизвестные схемы химического синтеза и условия, подходящие для синтеза раскрытых соединений (см., *например*, Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013.)

[0207] Соединения, описанные в данном документе, могут быть очищены с помощью любого из способов, известных в данной области техники, в том числе хроматографических средств, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Любая подходящая неподвижная фаза может быть использована, в том числе нормальные и обращенные фазы, а также ионные смолы. Наиболее типично описанные соединения очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или на оксиде алюминия. См., *например*, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; and Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

[0208] В ходе любого из способов получения указанных соединений может быть необходимо и/или желательно защищать чувствительные или реакционноспособные группы на любой из соответствующих молекул. Это может быть достигнуто с помощью традиционных защитных групп, как описано в стандартных работах, таких как T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis,» 4th ed.,

Wiley, New York 2006. Защитные группы могут быть удалены на удобном последующем этапе с использованием способов, известных из уровня техники.

[0209] Типичные химические соединения, подходящие для способов вариантов реализации, будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для общего получения в настоящем изобретении и последующих конкретных примеров. Специалисты поймут, что для получения различных соединений, описанных в настоящем изобретении, исходные вещества могут быть соответствующим образом подобраны так, что в конечном итоге требуемые заместители будут переходить по реакционной схеме с защитой или без нее, если это необходимо для получения требуемого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которая может переноситься по реакционной схеме и заменяться соответствующим образом требуемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что превращения, показанные в приведенных ниже схемах, могут выполняться в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую из реакций, изображенных на общих схемах, предпочтительно проводят при температуре от примерно 0 °C до температуры кипения используемого органического растворителя.

[0210] Приведенные в настоящем изобретении примеры описывают синтез соединений, описанных в настоящем изобретении, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений. Следует понимать, что отдельные стадии, описанные в настоящем изобретении, могут быть объединены. Также следует понимать, что отдельные партии соединения можно объединять и затем переносить на следующую стадию синтеза.

[0211] В последующем описании примеров описаны конкретные варианты реализации. Указанные варианты реализации описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники реализовать на практике определенные варианты реализации настоящего описания. Могут быть использованы и другие варианты реализации, и могут быть сделаны логические и другие изменения, не выходя за рамки объема раскрытия. Следующее описание, следовательно, не предназначено для ограничения объема настоящего описания.

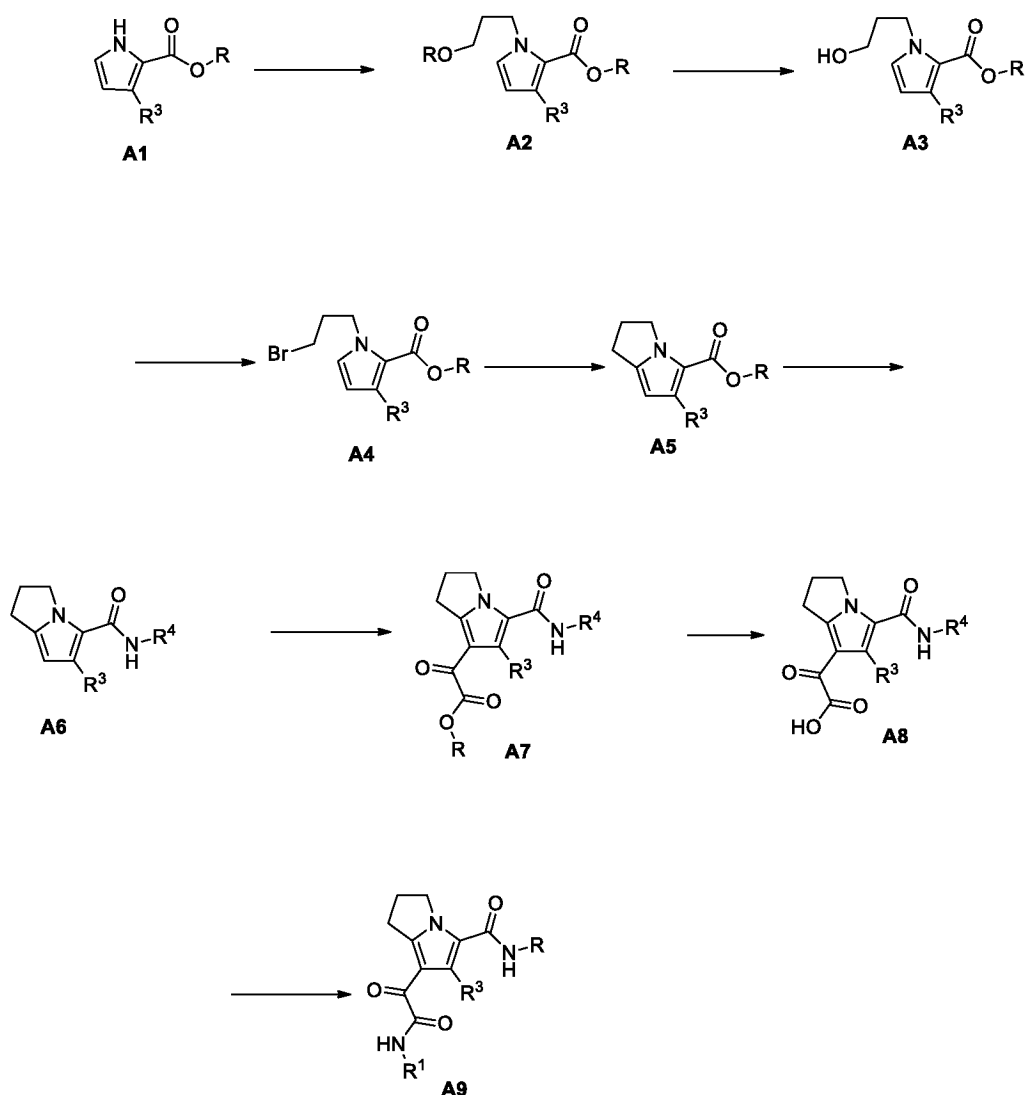
[0212] Способы согласно настоящему изобретению обычно приводят к конкретному энантиомеру или диастереомеру в качестве желаемого продукта, хотя стереохимию энантиомера или диастереомера определяют не во всех случаях. Когда стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение нарисовано без указания какой-либо стереохимии в этом конкретном стереоцентре, даже если соединение может быть по существу энантиомерно или диастереомерно чистым.

[0213] Репрезентативные синтезы соединений настоящего раскрытия описаны на схемах ниже и в последующих конкретных примерах.

Общие схемы синтеза

[0214] Схемы 1-2 представлены в качестве дополнительных вариантов реализации изобретения и иллюстрируют общие способы, которые были использованы для получения определенных соединений согласно настоящему изобретению и которые могут быть использованы для получения дополнительных соединений согласно настоящему изобретению. Каждая из переменных (например, R^1 , R^2 , R^3 , R^4) может иметь значения, раскрытые в данном документе.

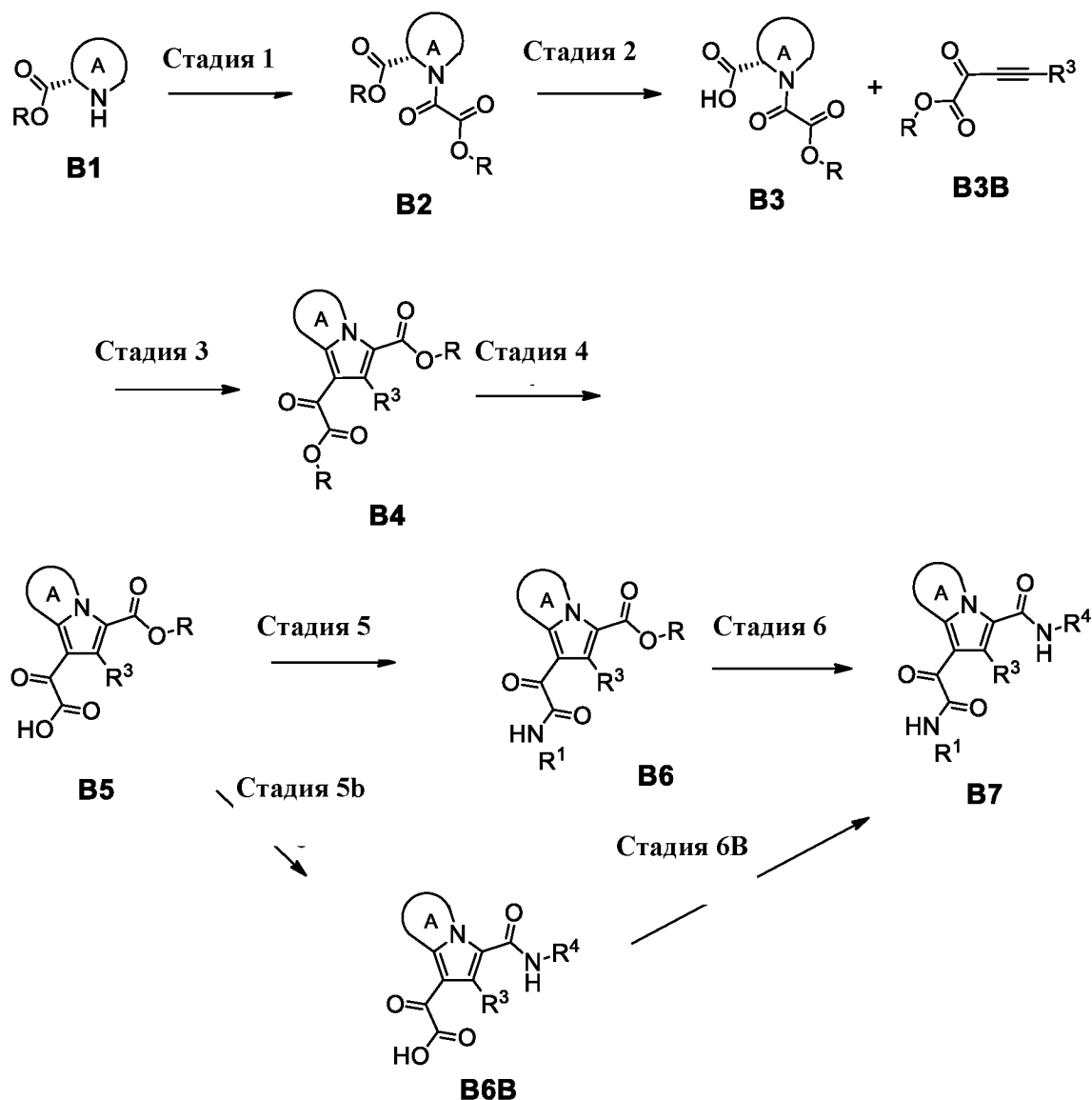
Схема 1



A1 можно превратить в **A2** путем обработки подходящим алкилгалогенидом, таким как (3-бромпропокси)(трет-бутил)дифенилсилан, в присутствии подходящего катализатора, такого как дихлорид бис(ацетонитрил)палладия. **A2** можно превратить в **A3** путем снятия защиты с подходящим реагентом, таким как фторид тетрабутиламмония, и дополнительно галогенировать до **A4** с подходящими реагентами, такими как тетрабромид углерода и трифенилфосфин. Циклизация до **A5** может быть осуществлена с помощью соответствующего радикального инициатора, такого как 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) в присутствии других реагентов, таких как гидрид трибутилолова. Гидролиз сложного эфира подходящим реагентом, таким как гидроксид лития, с последующим образованием амида путем обработки подходящим реагентом сочетания, таким как HATU, и подходящим анилином, или путем превращения в хлорангидрид с реагентом, таким как тионилхлорид или оксалилхлорид, с последующей обработкой соответствующим анилином приводит к

получению **A6**. Анилин может варьироваться в зависимости от группы R^4 , описанной в настоящем изобретении. Образование **A7** может быть осуществлено путем обработки подходящим реагентом, таким как оксалилхлорид или этил-2-хлор-2-оксоацетат, и может потребовать или не потребовать добавления катализатора, такого как хлорид алюминия. После гидролиза до **A8** с помощью подходящего реагента, такого как гидроксид лития, следует получение **A9** путем сочетания подходящего амина, такого как 1,1,1-трифторпропан-2-амин, в присутствии реагента сочетания, такого как HATU. Амин может варьироваться для конкретных групп R^1 , описанных в настоящем изобретении.

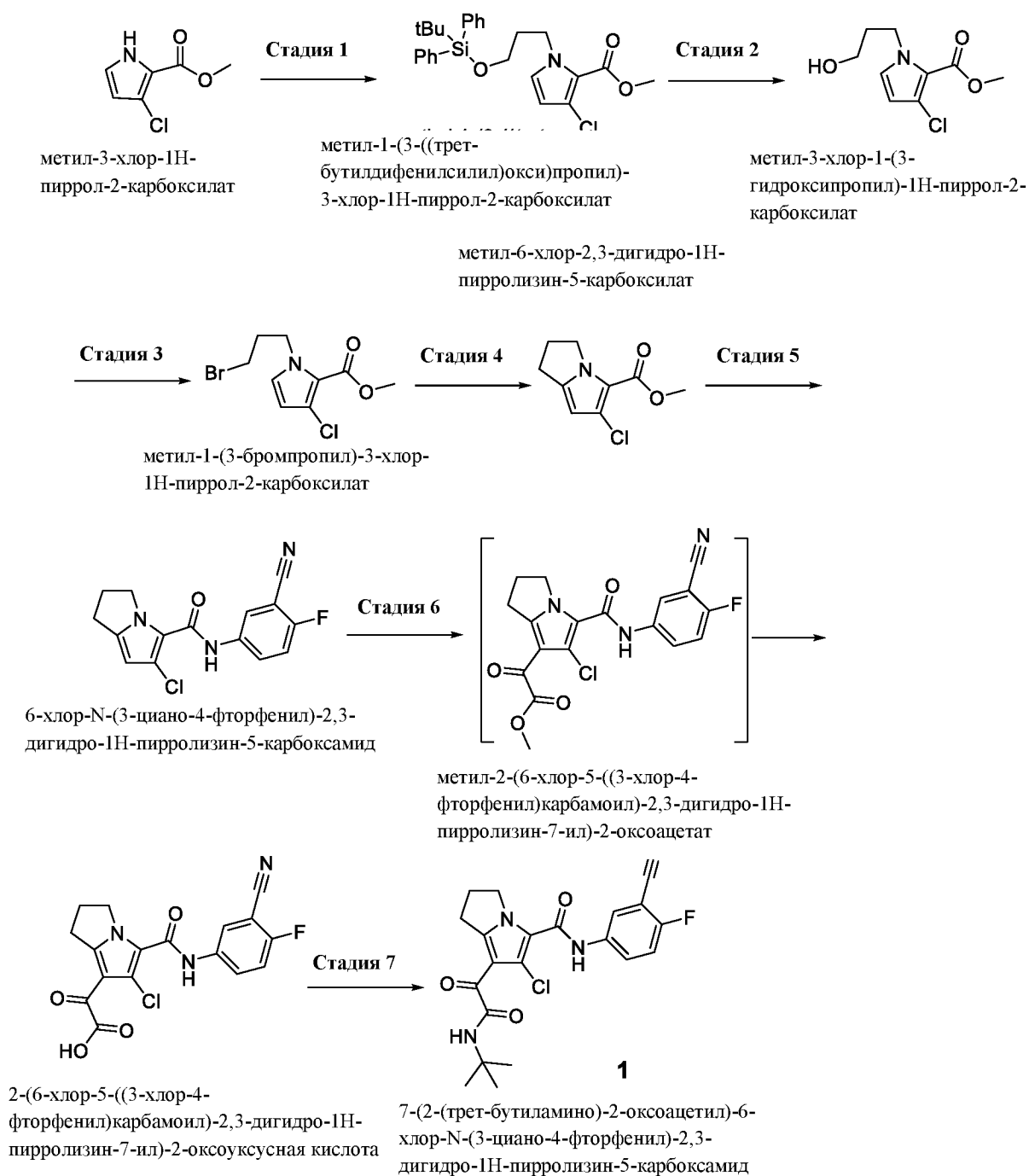
Схема 2



B1 можно превратить в **B2** посредством обработки метил-2-хлор-2-оксоацетатом. Превращение в **B3** может быть осуществлено с подходящим гидроксидным реагентом, таким как гидроксид лития, или в некоторых случаях с газообразным водородом и подходящим катализатором, если сложный эфир представляет собой бензиловый сложный эфир. **B3** можно превратить в **B4** посредством обработки подходящим реагентом, таким как N,N'-диизопропилкарбодиимид и алкиновый реагент **B3B**, при повышенных температурах. Альтернативно, **B3** может быть обработан оксалилхлоридом, выделен и обработан **B3B** и подходящим основанием, таким как 2,6-ди-трет-бутилпиридин, с получением **B4**. Гидролиз до **B5** может быть осуществлен с помощью подходящего реагента, такого как гидроксид лития. Превращение в **B6** происходит путем добавления подходящего амина (например, R^1-NH_2) и реагента для сочетания амидов, такого как HATU. **B6** может быть превращен в требуемый **B7** посредством обработки подходящим реагентом, таким как гидроксид лития, при повышенных температурах с последующим вторым амидным сочетанием с подходящим анилином или гетероариламином (например, R^4-NH_2) и реагентом сочетания, таким как HATU. Альтернативно, **B5** можно обработать анилином или гетероариламином в присутствии реагента, такого как бис (триметилсилил) амид лития, с получением **B6B** с последующей обработкой подходящим амином и реагентом сочетания, таким как HATU, с получением желаемого **B7**.

Репрезентативные примеры

Пример 1: 7-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-6-хлор-N-(3-циано-4-фторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (1)



[0215] Стадия 1 Реакционную пробирку с мешалкой, содержащую метил-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилат (0,32 г, 2,0 ммоль), норборнен (0,38 г, 4,0 ммоль), бикарбонат калия (0,60 г, 6,0 ммоль), дихлорид бис(ацетонитрил)палладия (II) (0,052 г, 0,2 ммоль) и (3-бромпропокси)(трет-бутил)дифенилсилан (1,51 г, 4 ммоль) в безводном диметилацетамиде (2 мл), нагревали при 90 °С в течение 24 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали водой, соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колонки (0-80% этилацетата в гексане) с получением метил-1-(3-((трет-

бутилдифенилсилил)окси)пропил)-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата.

[0216] Стадия 2 К раствору метил-1-(3-((трет-бутилдифенилсилил)окси)пропил)-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (0,72 г, 1,60 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) порциями добавляли фторида тетра-н-бутиламмония (1 М в тетрагидрофуране, 1,6 мл, 1,6 ммоль) до завершения десилилирования по результатам ЖХ/МС. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетата в гексанах) с получением метил-3-хлор-1-(3-гидроксипропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,80 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,17 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,42 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H).

[0217] Стадия 3 К раствору метил-3-хлор-1-(3-гидроксипропил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (0,3 г, 1,4 ммоль) и тетрабромид углерода (0,59 г, 1,79 ммоль) в дихлорметане (5 мл) порциями добавляли трифенилфосфин (0,54 г, 2 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетата в гексанах) с получением метил-1-(3-бромпропил)-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,85 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,16 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,44 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,30 (dd, J = 6,4, 5,8 Гц, 2H), 2,33 – 2,20 (m, 2H).

[0218] Стадия 4 К смеси метил-1-(3-бромпропил)-3-хлор-1Н-пиррол-2-карбоксилата (0,175 г, 0,624 ммоль), цианоборогидрида натрия (0,059 г, 0,94 ммоль) в трет-бутаноле (5 мл) добавляли гидрид три-н-бутилолова (0,02 г, 0,06 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (0,051 г, 0,31 ммоль) и смесь перемешивали при температуре кипения в течение 7ч. Цианоборогидрид натрия и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) добавляли независимо в течение часа, пока ВЭЖХ не показала отсутствие исходного вещества. Добавляли этилацетат (150 мл) и раствор промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетата в гексанах) с получением метил-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 5,92 (t, J = 0,8 Гц, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,84 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,44 (ddd, J = 14,7, 8,0, 6,9 Гц, 2H).

[0219] Стадия 5 К раствору метил-6-хлор-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксилата (0,030 г, 0,18 ммоль) в ТГФ (2 мл), метаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,076 г, 1,8 ммоль) в виде твердого вещества и

раствор нагревали при 60 °С в течение 4 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Органический растворитель удаляли посредством выпаривания и добавляли этилацетат (50 мл). Смесь подкисляли путем добавления 1N HCl до pH=1. Органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли с получением 6-хлор-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоновой кислоты, которую использовали без очистки.

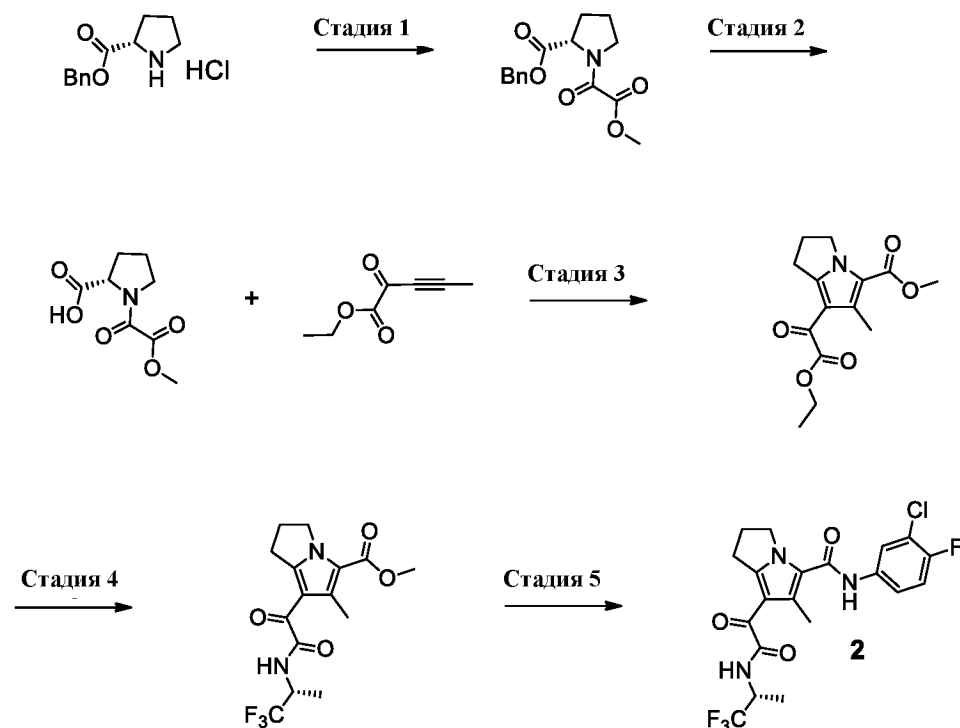
[0220] К смеси 6-хлор-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоновой кислоты (0,015 г, 0,081 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли тионилхлорид (0,2 мл) и раствор нагревали при 70 °С в течение 3 ч, затем 80 °С в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток дважды совместно выпаривали с толуолом. Остаток растворяли в дихлорметане (5 мл). К раствору добавляли триэтиламин (3 экв.) при 0 °С с последующим добавлением анилина и 4-*N,N*-диметиламинопиридин (20 мг). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли этилацетат (100 мл) и раствор промывали водой, соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетата в гексане) с получением 6-хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид: ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,58 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 5,5, 2,8 Гц, 1H), 7,71 (ddd, *J* = 9,1, 4,6, 2,8 Гц, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,1, 8,3 Гц, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,40 (dd, *J* = 7,9, 6,5 Гц, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 2,48 (p, *J* = 7,4 Гц, 2H).

[0221] Стадия 6 6-хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (5 мг, 0,016 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) при 0 °С. К раствору по каплям добавляли раствор (0,5 мл) этил-2-хлор-2-оксоацетата (0,5 мл) в дихлорметане (5 мл). К раствору добавляли хлорид алюминия (20 мг, 0,18 ммоль) при 0 °С и смесь перемешивали при 0 °С в течение 45 мин. Добавляли этилацетат (150 мл) и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический раствор промывали соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и остаток растворяли в этаноле (5 мл). К раствору в этилацетате добавляли 2 N гидроксид натрия (0,5 мл, 1 ммоль) и раствор перемешивали при 0 °С в течение 10 мин. Органический растворитель удаляли и водный слой смешивали с этилацетатом (50 мл). Смесь подкисляли путем добавления 1N соляной кислоты до pH = 1. Органический раствор промывали соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли с получением 2-(6-хлор-5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-

пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты, которую использовали в следующей реакции без дополнительной очистки.

[0222] Стадия 7 К раствору 2-(6-хлор-5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (6 мг, 0,16 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли трет-бутиламин (0,1 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,1 мл). К раствору порциями добавляли гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (НАТУ) и раствор перемешивали при 0 °С в течение 10 мин затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель концентрировали до небольшого объема. Добавляли этилацетат (150 мл) и раствор дважды промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-80% этилацетата в гексанах) с получением 7-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоацетил)-6-хлор-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида (**1**).

Пример 2: (R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (2**)**



[0223] Стадия 1. К раствору гидрохлорида бензил-L-пролината (8,83 г, 36,5 ммоль) и *N*-этилдиизопропиламина (13 мл, 75 ммоль) в дихлорметане (150 мл), охлажденному до 0 °С, по каплям добавляли метилхлороксоацетат (5,0 мл, 54 ммоль). Реакционную

смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, после чего реакционную смесь гасили путем выливания в охлажденный водный раствор насыщенного бикарбоната натрия. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил-(2-метокси-2-оксоацетил)-L-пролината, который переносили далее без дополнительной очистки.

[0224] Стадия 2. Суспензию бензил-(2-метокси-2-оксоацетил)-L-пролината (10,6 г, 36,6 ммоль) и 10 мас.% палладия на углероде (~50% воды, 2,6 г, 1,2 ммоль) в этаноле (100 мл) перемешивали под одной атмосферой водорода в течение 2 ч. По завершении реакции неочищенную смесь фильтровали через целит с промывкой этанолом и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-метокси-2-оксоацетил)-L-пролина, который переносили далее без дополнительной очистки.

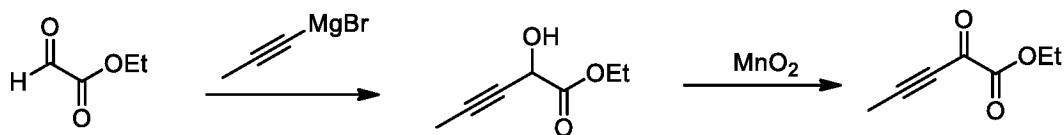
[0225] Стадия 3. Раствор (2-метокси-2-оксоацетил)-L-пролина (0,64 г, 3,2 ммоль), этил-2-оксопент-3-иноата (475 мг, 3,4 ммоль) и N,N'-диизопропилкарбодиимиды (0,55 мл, 3,6 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (6 мл) перемешивали при 140 °C в условиях микроволнового нагрева в течение 45 минут. Реакционную смесь затем выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы дважды промывали 5% водным раствором хлорида лития с последующим промыванием соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетат в гексанах) с получением метил-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилата: ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,30 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,26 – 4,18 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,44 (p, J = 7,6 Гц, 2H), 1,33 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

[0226] Стадия 4. К охлажденному до 0 °C раствору 7-(2-этокси-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилата (193 мг, 0,69 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли 4М водный раствор гидроксида натрия (0,2 мл, 0,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 минут и нейтрализовали путем добавления разбавленного водного хлористого водорода. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Одну половину полученного твердого

вещества растворяли в N-метил-2-пирролидоне (2 мл) и обрабатывали гексафторфосфатом 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (160 мг, 0,42 ммоль), R-трифторизопропиламином (0,04 мл, 0,4 ммоль) и N-этилдиизопропиламином (0,17 мл, 0,98 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и последовательно промывали 5% водным раствором хлорида лития, 5% водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органическую фазу затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% этилацетат в гексанах) с получением метил-(R)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилата: ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,06 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 1H), 4,30 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,26 (dt, J = 16,6, 7,9 Гц, 1H), 3,20 – 3,08 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,46 (qd, J = 7,8, 7,3, 3,0 Гц, 2H), 1,41 (d, J = 7,0 Гц, 3H)

[0227] Стадия 5. Раствор метил-(R)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилата (58 мг, 0,17 ммоль) в этаноле (2 мл) обрабатывали 4М водным раствором гидроксида натрия (0,4 мл, 1,6 ммоль) и нагревали до 60 °С в течение 2 ч, затем нейтрализовали путем добавления разбавленного водного хлористого водорода. Водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в N-метил-2-пирролидоне (1 мл) и обрабатывали гексафторфосфатом 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (88 мг, 0,23 ммоль), 4-фтор-3-хлоранилином (67 мг, 0,46 ммоль), и N-этилдиизопропиламином (0,08 мл, 0,43 ммоль) и перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Неочищенную реакционную смесь пропускали через шприц, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% ТФУ буфер) с получением (R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамиды (**2**).

Синтез этил-2-оксопент-3-иноата:



этил-2-оксоацетат

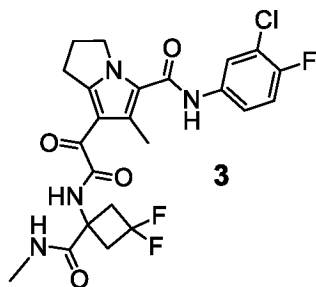
этил-2-гидроксипент-3-иноат

этил-2-оксопент-3-иноат

Стадия 1. К раствору этилглиоксилата (200 г, 1,96 моль, 1,0 экв.) в толуоле (1 л) при -40 °С по каплям добавляли раствор бромид пропинилмагния (0,5 М в тетрагидрофуране, 4,28 л 2,14 моль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при -40 °С в течение 1,5 ч и медленно нагревали до 0 °С в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью ТСХ, гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (1 л). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 1 л). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан) с получением этил-2-гидроксипент-3-иноата: 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 4,77 (q, J = 2,4 Гц, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 1,85 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,32 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

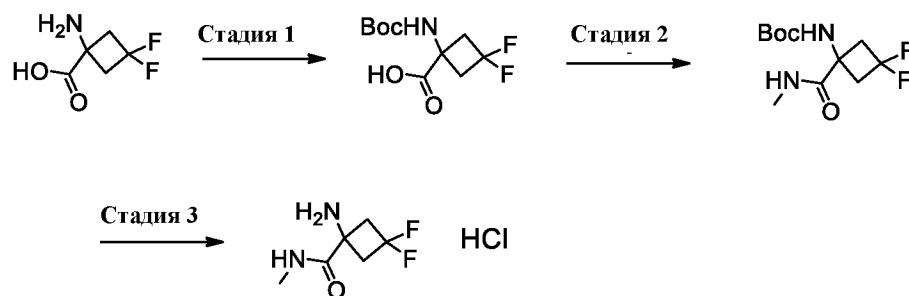
Стадия 2. К раствору этил-2-гидроксипент-3-иноата (90,0 г, 634 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (250 мл) добавляли диоксид марганца (220 г, 2,53 моль, 4,0 экв.), перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали дихлорметаном и концентрировали при пониженном давлении (осторожно, чтобы избежать потери вещества вследствие летучести продукта). Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (дихлорметан) с получением этил-2-оксопент-3-иноата: 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,35 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 3. N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (3)



[0228] N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаимид (**3**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 2 с использованием гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамида вместо R-трифторизопропиламина.

Синтез гидрохлорид 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамида.



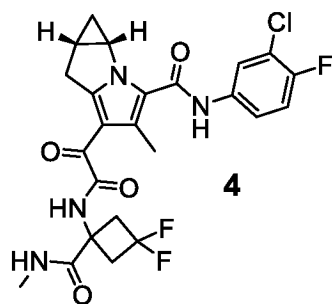
[0229] Стадия 1. К раствору с температурой 0 °С 1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (990 мг, 6,55 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли 1М водный раствор гидроксида натрия (7 мл, 7 ммоль) с последующим добавлением ди-трет-бутил дикарбоната (1,8 г, 8,2 г). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 14 ч, подкисляли с разбавленным водным хлористым водородом и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирную фазу промывали 1:1 водой:солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты, которую переносили далее без дополнительной очистки.

[0230] Стадия 2. К раствору с температурой 0 °С 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (1,65 г, 6,6 ммоль), гидрохлорида метанамина (2,28 г, 33,8 ммоль) и триэтиламина (7,4 мл, 53 ммоль) в N,N-диметилформамиде (24 мл) добавляли гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (3,75 г, 9,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов, после чего реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 5% водным раствором хлорида лития и солевым раствором. Эфирную фазу затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(3,3-дифтор-1-

(метилкарбамоил)циклобутил)карбамата, который переносили далее без дополнительной очистки.

[0231] Стадия 3. Трет-бутил-(3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)карбамат (1,3 г, 4,92 ммоль) растворяли в 4М растворе хлористого водорода в диоксане (20 мл, 80 ммоль) и перемешивали при 90 °С в течение 90 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении, дважды азеотропировали с толуолом и полученное вещество сушили в высоком вакууме с получением гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамида: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86 (s, 3H), 8,44 (s, 1H), 3,27 (dd, $J = 13,3, 7,5$ Гц, 2H), 3,05 (q, $J = 14,3$ Гц, 2H), 2,69 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H).

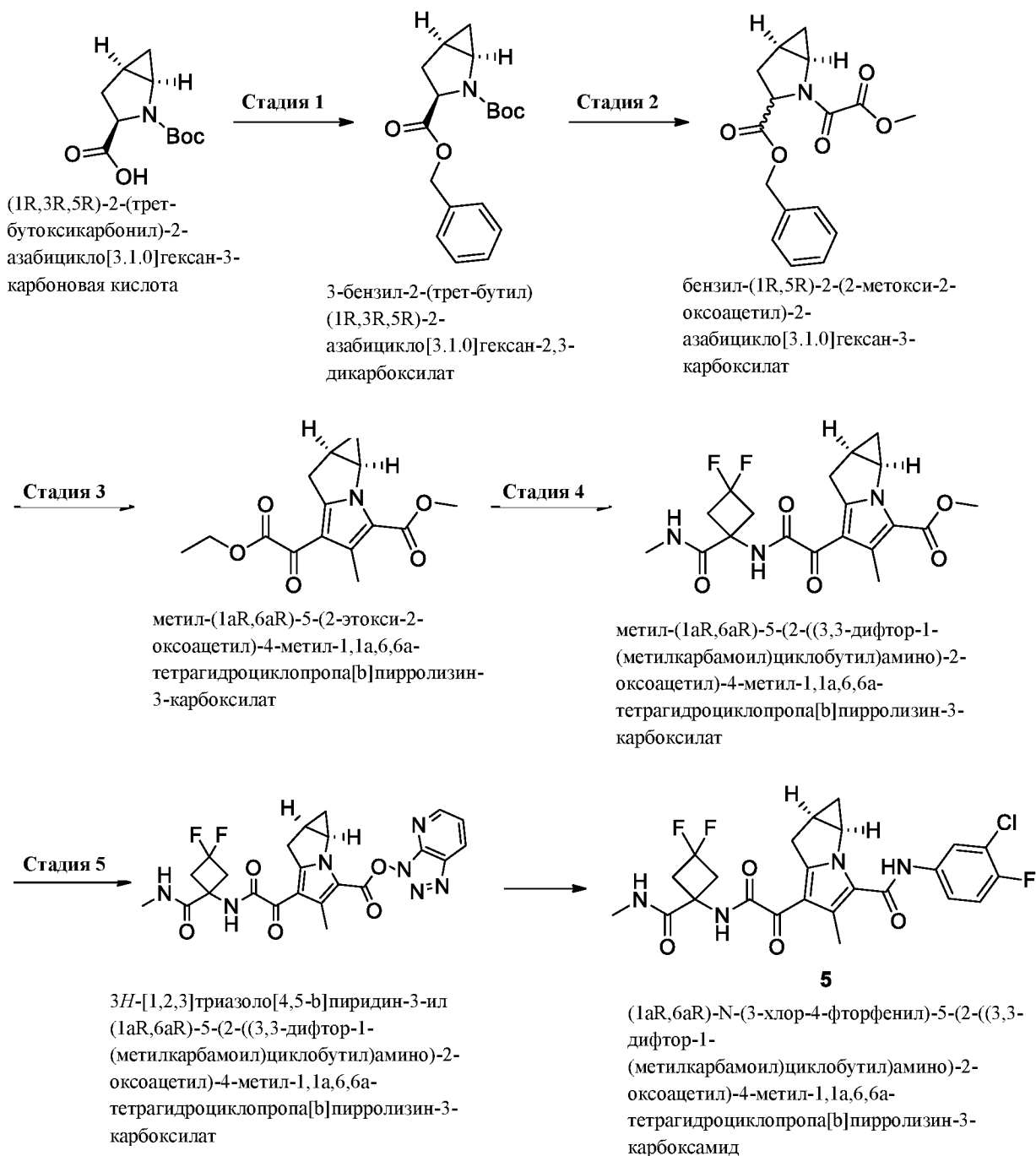
Пример 4 (1*S*,6*aS*)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (4)



[0232] (1*S*,6*aS*)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (4) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 3, с использованием бензил-(1*S*,3*S*,5*S*)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата вместо гидрохлорида бензил-L-пролината.

Пример 5

(1aR,6aR)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (5)



[0233] Стадия 1. Суспензию (1R,3R,5R)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты (500 мг, 2,20 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (592 мг, 4,85 ммоль) и N,N'-дициклогексилкарбодиимида (918 мг, 4,45 ммоль) в дихлорметане (7 мл) перемешивали при комнатной температуре

с добавлением бензилового спирта (0,27 мл, 2,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин перед фильтрацией твердых частиц. После концентрирования фильтрата остаток растворяли в диэтиловом эфире снова и отфильтровывали нерастворимые твердые вещества (повторяли 4 раза). Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-25% этилацетатом в гексанах с получением 3-бензил-2-(трет-бутил) (1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,34 (m, 5H), 5,25 – 5,03 (m, 2H), 4,68 (dd, $J = 11,6, 3,0$ Гц, 0,4H), 4,55 (dd, $J = 11,5, 3,3$ Гц, 0,6H), 3,55 (td, $J = 6,3, 2,5$ Гц, 0,6H), 3,46 (td, $J = 6,3, 2,4$ Гц, 0,4H), 2,70 – 2,42 (m, 1H), 2,05 (q, $J = 2,8, 2,0$ Гц, 0,6H), 2,01 (t, $J = 3,6$ Гц, 0,4H), 1,45 - 1,55 (m, 1H), 1,49 (s, 3,6H), 1,34 (s, 5,4H), 0,90 (td, $J = 5,5, 5,1, 2,4$ Гц, 0,6H), 0,87 – 0,80 (m, 0,4H), 0,77 – 0,69 (m, 0,6H), 0,65 (q, $J = 6,7$ Гц, 0,4H): LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 262,11; обнаружено: 261,81.

[0234] Стадия 2. Раствор 3-бензил-2-(трет-бутил) (1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-2,3-дикарбоксилата (564 мг, 1,78 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением трифторуксусной кислоты (2 мл). Через 1 ч раствор концентрировали и остаток совместно выпаривали с толуолом (x 1) перед сушкой в вакууме в течение 1 ч с получением неочищенной соли трифторуксусной кислоты и бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата: LCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: 218,12; обнаружено: 218,05.

[0235] Раствор указанного выше неочищенного гидрохлорида бензил-(1R,3R,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата и N,N-диизопропилэтиламина (0,78 мл, 4,48 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при 0 °C с добавлением метилоксалилхлорида (0,18 мл, 1,96 ммоль). Через 30 мин при 0 °C полученный раствор промывали водой. После экстрагирования водной фракции этилацетатом и объединенные органические фракции сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-85% этилацетат в гексанах) с получением бензил-(1R,5R)-2-(2-метокси-2-оксоацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,44 - 7,28 (m, 5H), 5,34 - 5,28 (m, 0,5H), 5,20 - 5,09 (m, 2H), 4,91 (dd, $J = 11,6, 3,3$ Гц, 0,5H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,91 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 2,77

- 2,65 (m, 0,5H), 2,65 - 2,53 (m, 0,5H), 2,34 (dd, J = 13,6, 2,6 Гц, 0,5H), 2,09 (dd, J = 13,7, 3,3 Гц, 0,5H), 1,72 (dq, J = 8,9, 6,0 Гц, 0,5H), 1,61 (dq, J = 8,7, 5,7 Гц, 0,5H), 1,01 (ddd, J = 6,4, 5,2, 2,6 Гц, 0,5H), 0,92 - 0,78 (m, 1H), 0,66 - 0,56 (m, 0,5H). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₆H₁₈NO₅: 304,12; обнаружено: 304,01 и 304,03.

[0236] Стадия 3. Смесь бензил-(1R,5R)-2-(2-метокси-2-оксоацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (504 мг, 1,66 ммоль) и 20% гидроксида палладия на углероде (51 мг) в этаноле (7 мл) перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали и твердые вещества промывали этанолом. Фильтрат концентрировали и дважды совместно выпаривали с толуолом и сушили в вакууме с получением неочищенной (1R,5R)-2-(2-метокси-2-оксоацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты: LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₉H₁₂NO₅: 214,07; обнаружено: 213,96.

[0237] К раствору оксалилхлорида (2 мл, 7,11 ммоль) и 1% ДМФА в толуоле (1,8 мл) в толуоле (10 мл) по каплям добавляли неочищенную (1R,5R)-2-(2-метокси-2-оксоацетил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновую кислоту (2,32 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали и остаток совместно выпаривали с толуолом (10 мл). Полученный остаток сушили в вакууме в течение 30 мин с получением неочищенного метил 2-((1R,5R)-3-(хлоркарбонил)-2(4-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоацетата.

[0238] После растворения указанного неочищенного метил-2-((1R,5R)-3-(хлоркарбонил)-2(4-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-2-оксоацетата в ацетонитриле (4 мл) добавляли 2,6-ди-трет-бутилпирдин (0,57 мл, 2,54 ммоль) с последующим добавлением этил-2-оксопент-3-иноата (0,47 мл, 3,62 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0 - 50% этилацетатом в гексанах с получением метил-(1aR,6aR)-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата:

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4,43 (tt, J = 6,0, 2,0 Гц, 1H), 4,36 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 18,4, 6,8 Гц, 1H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 1H), 1,39 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,13 (dt, J = 8,7, 6,1 Гц, 1H), 0,35 (ddd, J = 6,5, 5,1, 2,1 Гц, 1H): LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₅H₁₈NO₅: 292,12; обнаружено: 291,97.

[0239] Стадия 4. Раствор метил-(1aR,6aR)-5-(2-этокси-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата (322 мг, 1,11 ммоль) перемешивали в ТГФ (3 мл), MeOH (3 мл) и воде (3 мл) и добавляли 1 N LiOH (2,2 мл). Через 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой и промывали эфиром (x 1). Водную фракцию подкисляли 1 N HCl и продукт экстрагировали этилацетатом (x 2). Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали с получением 2-((1aR,6aR)-3-(метоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты.

[0240] Раствор 2-((1aR,6aR)-3-(метоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты (279 мг, 1,06 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-окси́да (HATU, 605 мг, 1,59 ммоль) и гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина (255 мг, 1,27 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,92 мл, 5,28 ммоль). Через 30 мин, при кт реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (x 2), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (x 2) и соевым раствором (x 1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (x 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах с получением метил-(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7,68 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,45 (tt, $J = 6,0, 2,0$ Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,55 - 3,29 (m, 3H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 3,00 - 2,83 (m, 2H), 2,82 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 1H), 1,11 (dt, $J = 8,6, 6,0$ Гц, 1H), 0,30 (ddd, $J = 6,1, 5,0, 2,1$ Гц, 1H): LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 410,15; обнаружено: 410,01.

[0241] Стадия 5. К раствору метил-(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата (212 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и воде (3 мл) добавляли 1 N LiOH (1,6 мл) при кт. Полученную смесь перемешивали на 60 °C бане в течение 8 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли 1 N HCl, продукт экстрагировали этилацетатом (6

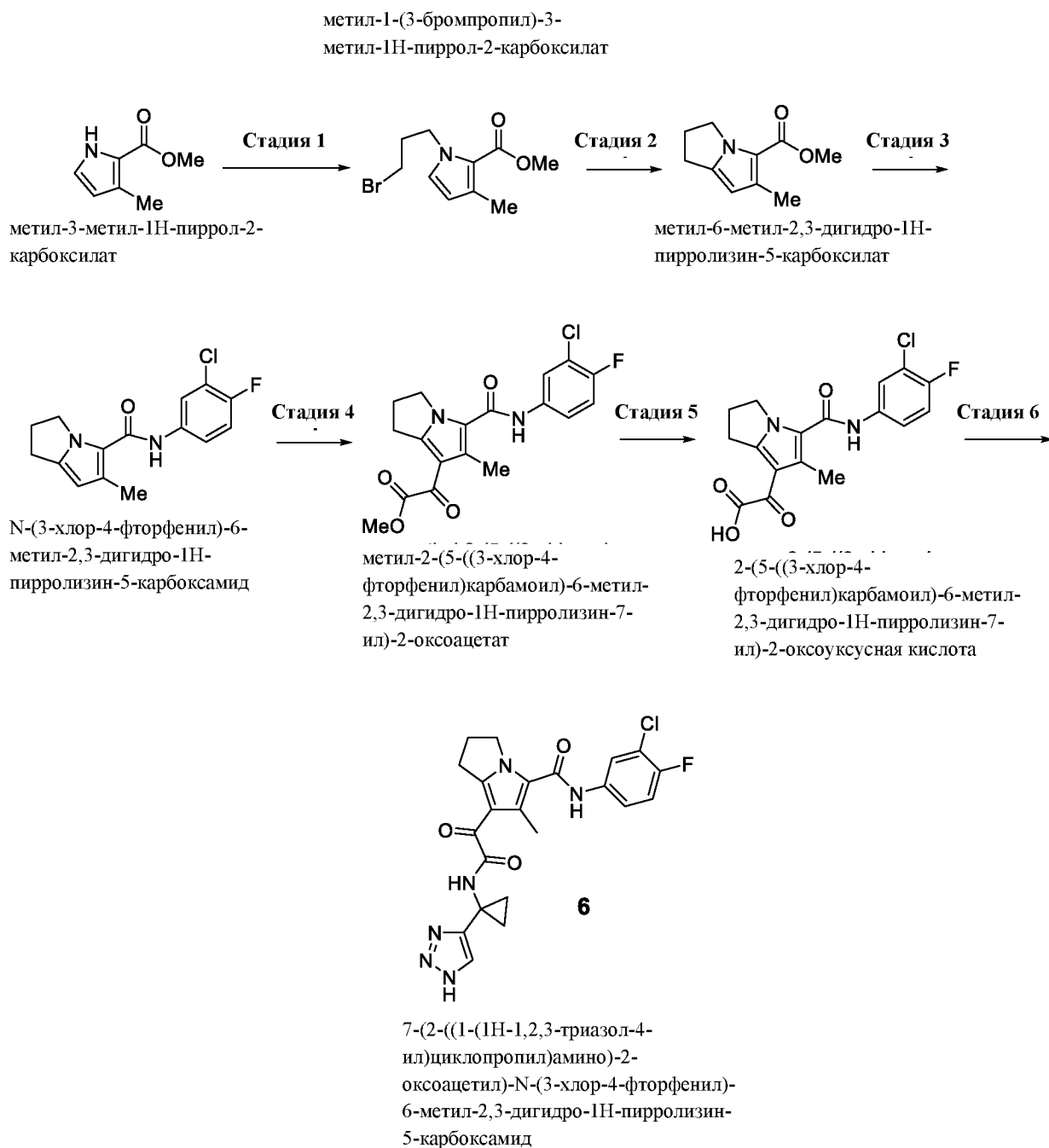
х). Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали и сушили с получением неочищенной (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоновой кислоты: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₀F₂N₃O₅: 396,14; обнаружено: 396,01.

[0242] Раствор указанной выше неочищенной (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоновой кислоты и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (HATU, 296 мг, 0,78 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,36 мл, 2,07 ммоль). Через 1,25 ч при кт реакцию смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (х 2), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (х 2) и соевым раствором (х 1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (х 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток совместно выпаривали с толуолом (х 1) и сушили в вакууме в течение 20 мин с получением неочищенного 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата.

[0243] Стадия 6. Раствор указанного выше неочищенного 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата и 3-хлор-4-фторанилина (233 мг, 1,60 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением 2,6-лутидина (0,24 мл, 2,06 ммоль). Полученную смесь перемешивали на 50 °С бане в течение 20 часов с последующим перемешиванием при 75 °С в течение 70 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах с получением (1aR,6aR)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида (**5**) и неочищенного 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-

(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1а,6,6а-тетрагидроциклопропа[б]пирролизин-3-карбоксилата.

Пример 6 7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида (6)



[0244] Стадия 1. Метил-3-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (1000,0 мг, 7,186 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) обрабатывали гексаметилдисилазаном калия (1М в тетрагидрофуране, 22 мл, 22 ммоль) при -10°C в течение 20 мин. Реакционную смесь переносили в раствор 1,3-дибромпропана (14,51 г, 71,86 ммоль) в *N,N*-

диметилформамиде (5 мл) при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при той же температуре. К раствору добавляли солевой раствор (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-7% этилацетат/гексаны) с получением метил-1-(3-бромпропил)-3-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилата **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{10}H_{15}BrNO_2$: 259,0; обнаружено: 259,1.

[0245] Стадия 2. Метил-1-(3-бромпропил)-3-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (1450 мг, 5,574 ммоль) в толуоле (364 мл) обрабатывали гидридом три-н-бутилолова (3233,6 мг, 11,15 ммоль) в присутствии 1,1'-(диазен-1,2-диил)бис(циклогексан-1-карбонитрила) (408,6 мг, 1,672 ммоль, 0,3 эквив.) при 120 °С в течение 2 ч. Толуол удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли водный 8% фторид калия (100 мл) и диэтиловый эфир (100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. После фильтрования с удалением бесцветного осадка смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой промывали соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования, растворитель удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-7% этилацетат/гексаны) с получением метил-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксилата **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{10}H_{14}NO_2$: 180,1; обнаружено: 180,1.

[0246] Стадия 3. Метил-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксилат (165,0 мг, 0,921 ммоль) и 3-хлор-4-фторанилин (268,0 мг, 1,841 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) обрабатывали гексаметилдисилазаном лития (1М в тетрагидрофуране, 2,76 мл, 2,76 ммоль) при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли воде (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенную смесь несколько раз перекристаллизовывали из этилацетата и гексаны с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{15}H_{15}ClFN_2O$: 293,1; обнаружено: 293,1.

[0247] Стадия 4. N-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (189,6 мг, 0,648 ммоль) и метил-2-хлор-2-оксоацетат (238,0 мг, 1,943 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (10 мл) обрабатывали хлоридом алюминия (431,8 мг, 3,238

ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли целит (3 г), воду (0,5 мл) и тетрагидрофуран (15 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит (3 г) с использованием этилацетата (80 мл). Растворитель удаляли с получением неочищенного метил-2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетата LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₇ClFN₂O₄: 379,1; обнаружено: 379,1.

[0248] Стадия 5. Метил-2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетат (245,5 мг, 0,648 ммоль) обрабатывали водным 2N-гидроксидом лития (3 мл) в тетрагидрофуране (3 мл) и метаноле (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли водным 1N-соляной кислоты (7 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли с получением неочищенной 2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₁₅ClFN₂O₄: 365,1; обнаружено: 365,1.

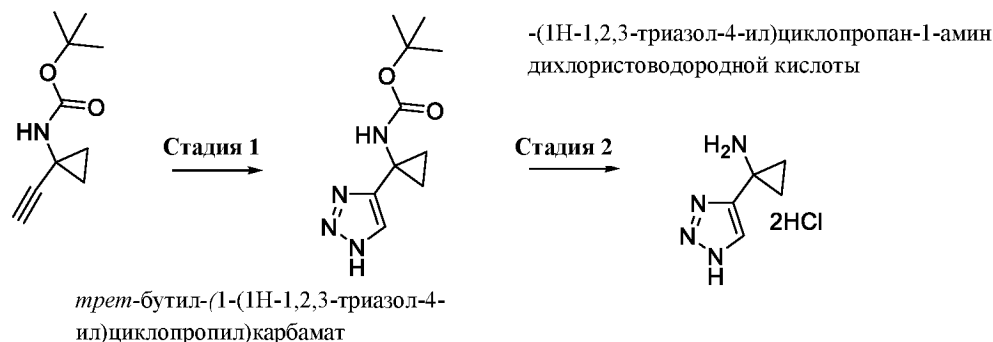
[0249] Стадия 6. 2-(5-((3-Хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусную кислоту (100,0 мг, 0,274 ммоль) обрабатывали гексафторфосфатом 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (НАТУ, 312,7 мг, 0,822 ммоль) в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (212,6 мг, 1,645 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь переносили в другую колбу, загруженную солью 1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин дихлористоводородной кислоты (108,1 мг, 0,548 ммоль, 2 эквив.) в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования органический растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной смеси которую очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Luna C18, 5% - 100% градиент ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением 7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-4-

ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида (6).

Синтез 1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амина дихлористоводородной

кислоты:

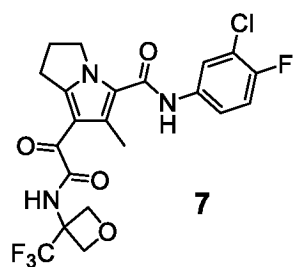
трет-бутил-(1-этинилциклопропил)карбамат



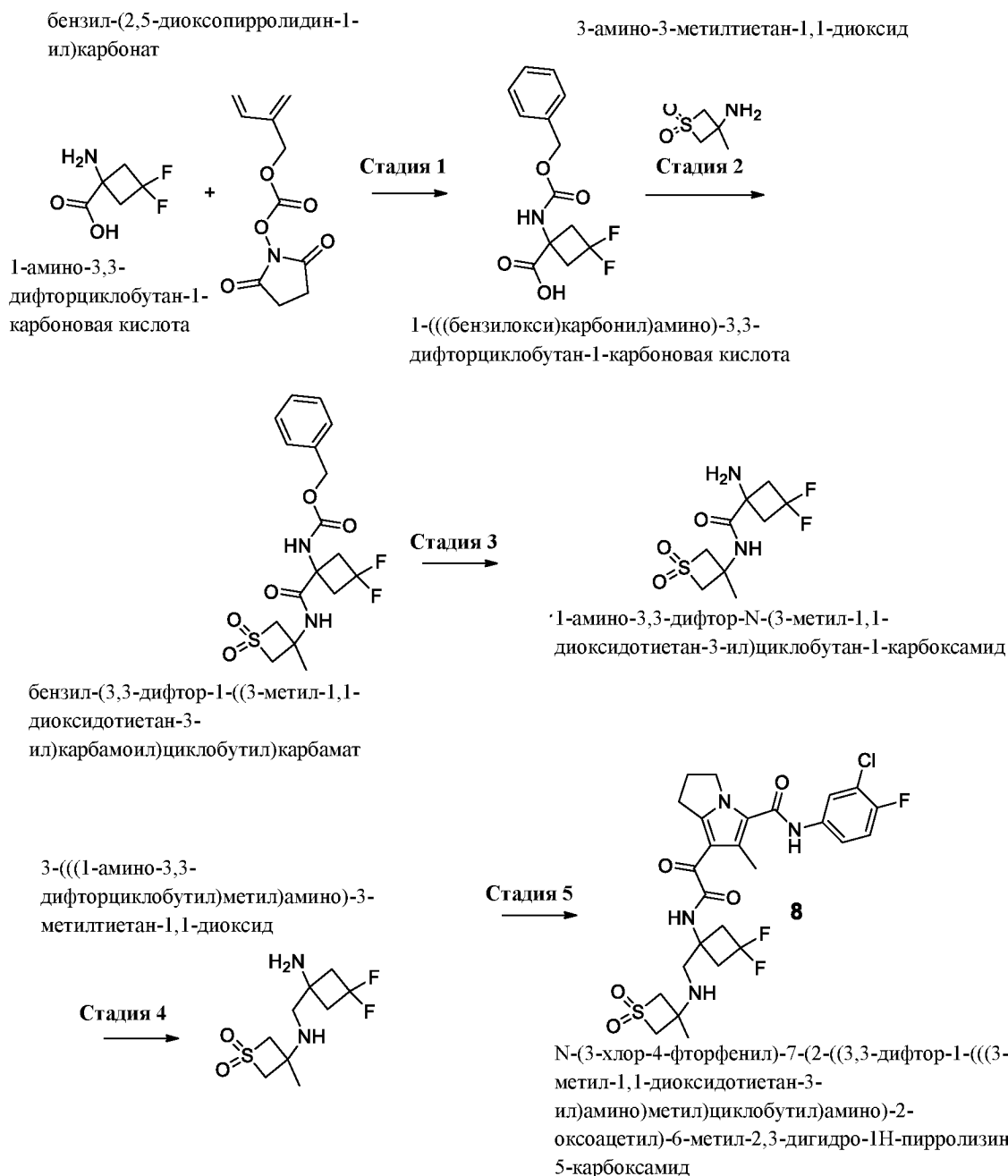
[0250] Стадия 1 *трет*-бутил-(1-этинилциклопропил)карбамат (200,0 мг, 1,104 ммоль) обрабатывали азидотриметилсиланом (508,6 мг, 4,414 ммоль, 4 эквив.) в присутствии иодида меди (21,0 мг, 0,11 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) и метаноле (1 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 2 ч. После охлаждения в результате преп. ВЭЖХ (колонка Phenomenex Luna C18, 5% - 100% градиент ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) получали *трет*-бутил-(1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)карбамат. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₀H₁₇N₄O₂: 225,1; обнаружено: 225,1.

[0251] Стадия 2 *трет*-бутил-(1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)карбамат (243,2 мг, 1,084 ммоль) обрабатывали хлористым водородом (4N в 1,4-диоксане, 4 мл) в метаноле (2 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 1 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амина дихлористоводородной кислоты. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₅H₉N₄: 125,1; обнаружено: 125,1.

Пример 7. N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (7)



[0252] N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**7**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 2, с использованием 3-(трифторметил)оксетан-3-амина вместо R-трифторизопропиламина.

Пример 8**N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)метил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (8)**

[0253] Стадия 1 К суспензии 1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (300,0 мг, 1,99 ммоль) и бензил-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбоната (593,7 мг, 2,38 ммоль, 1,2 эквив.) в ацетонитриле (6 мл) при кт добавляли диизопропилэтиламин (796,8 мг, 5,96 ммоль, 3 эквив.) и раствор перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и всю экстрагировали этилацетатом (30 мл x3). Объединенный

органический слой промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования растворитель удаляли с получением неочищенной 1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (580 мг). Ее использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.: LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₃H₁₃F₂NNaO₄: 308,1; обнаружено: 308,0.

[0254] Стадия 2 1-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновую кислоту (566,2 мг, 1,985 ммоль) и 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксид (268,3 мг, 1,985 ммоль, 1 эквив.) обрабатывали гексафторфосфатом 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуридия (2,80 г, 11,91 ммоль, 6 эквив.) в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (1,54 г, 11,91 ммоль, 6 эквив.) в дихлорэтано при комнатной температуре в течение 90 мин. К раствору добавляли солей раствора (30 мл) и всю экстрагировали этилацетатом (30 мл x3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок Phenomenex Luna C18, градиент 5% - 100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением бензил-(3,3-дифтор-1-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)карбамоил)циклобутил)карбамата (356,4 мг). LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₂₁F₂N₂O₅S: 403,1; обнаружено: 403,1.

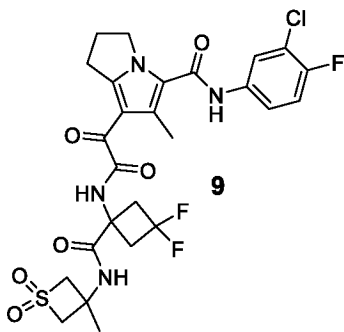
[0255] Стадия 3 Бензил-(3,3-дифтор-1-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)карбамоил)циклобутил)карбамат (218,8 мг, 0,54 ммоль) обрабатывали 10% палладием на углеороде (210,0 мг) в метаноле (10 мл) в атмосфере водорода (1 атм) при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь фильтровали через целит (3 г) с использованием метанола (70 мл). В результате удаления растворителя из фильтрата при пониженном давлении получали 1-амино-3,3-дифтор-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₉H₁₅F₂N₂O₃S: 269,1; обнаружено: 269,0.

[0256] Стадия 4 1-Амино-3,3-дифтор-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)циклобутан-1-карбоксамид (30,0 мг, 0,112 ммоль) обрабатывали гидридом диизопропилалюминия (1M в тетрагидрофуране, 0,6 мл, 0,60 ммоль) при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли целит (3 г), воду (0,5 мл) и EtOAc (70 мл) с перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит (3 г) с использованием EtOAc (30 мл). В результате

удаления растворителя получали неочищенный 3-(((1-амино-3,3-дифторциклобутил)метил)амино)-3-метилтиетан-1,1-диоксид (20,9 мг). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₉H₁₇F₂N₂O₂S: 255,1; обнаружено: 255,1.

[0257] Стадия 5 2-(5-(((3-Хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусную кислоту (15,0 мг, 0,041 ммоль) обрабатывали гексафторфосфатом 1-[бис(диметиламино)метилден]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (НАТУ, 93,8 мг, 0,247 ммоль, 6 эквив.) в присутствии диизопропилэтиламина (31,9 мг, 0,247 ммоль, 6 эквив.) в 1,2-дихлорэтане (2 мл) при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь переносили в другую колбу, загруженную 3-(((1-амино-3,3-дифторциклобутил)метил)амино)-3-метилтиетан-1,1-диоксидом (20,9 мг, 0,082 ммоль, 2 эквив.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К смеси добавляли воду (30 мл) и всю экстрагировали этилацетатом (30 мл x3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования органический растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной смеси. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок Phenomenex Luna C18, градиент 5% - 100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)метил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида (**8**).

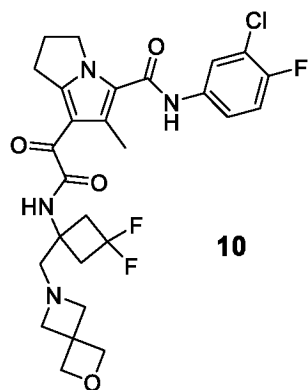
Пример 9. N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)карбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида



N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)карбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида

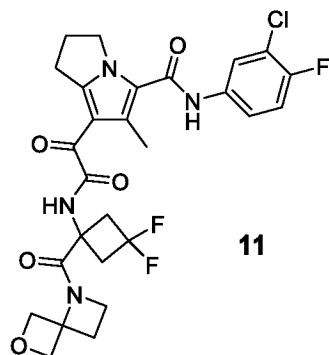
[0258] N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)карбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**9**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 2, с использованием 1-амино-3,3-дифтор-N-(3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)циклобутан-1-карбоксиамида вместо 3,3-дифтор-1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклобутан-1-амина.

Пример 10 7-(2-((1-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**10**)



[0259] 7-(2-((1-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**10**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 8, с использованием 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на стадии 2 вместо 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксида.

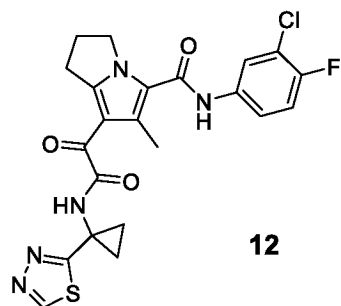
Пример 11 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-карбонил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**11**)



[0260] N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-карбонил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-

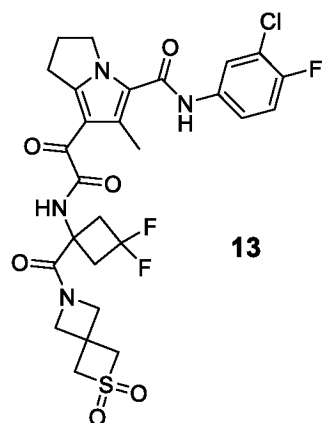
карбоксамид (**11**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 8 и 9, с использованием 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептана на стадии 2 вместо 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксида.

Пример 12 7-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**12**)



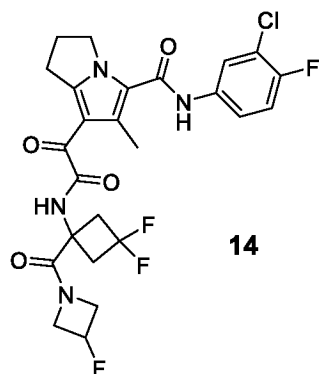
[0261] 7-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**12**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 6, с использованием 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина вместо 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амина дихлористоводородной кислоты.

Пример 13 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-(2,2-диоксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**13**)



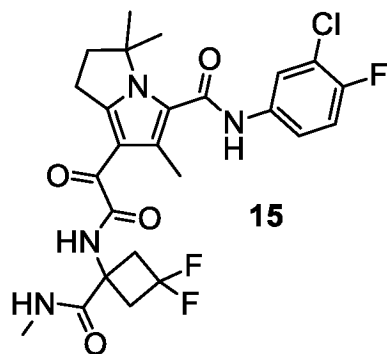
[0262] N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-(2,2-диоксидо-2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**13**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 8, с использованием 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-2,2-диоксида вместо 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксида

Пример 14 **N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(3-фторазетидин-1-карбонил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (14)**



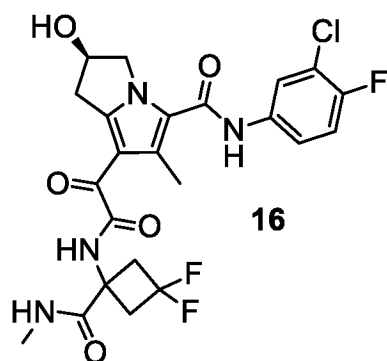
N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(3-фторазетидин-1-карбонил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**14**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 8, с использованием 3-фторазетидина вместо 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксида

Пример 15 **N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-3,3,6-триметил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (15)**



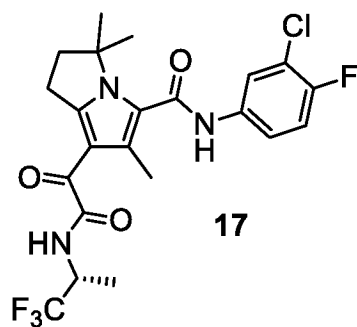
[0263] N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-3,3,6-триметил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**15**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием бензил-(S)-5,5-диметилпирролидин-2-карбоксилата вместо бензил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.

Пример 16 **(R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-гидрокси-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (16)**



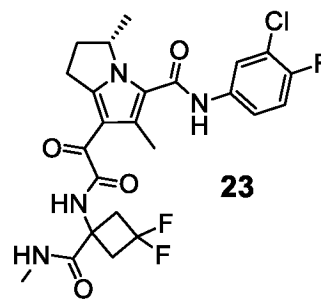
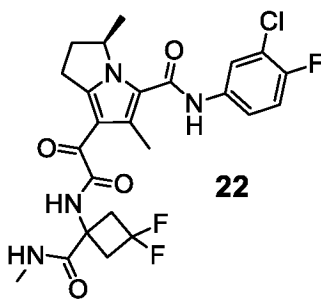
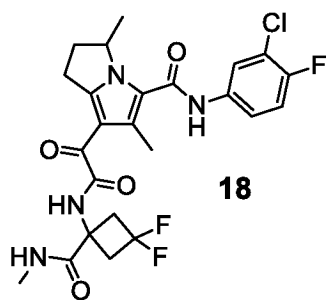
[0264] (R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-гидрокси-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**16**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием бензил-(2S,4R)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пирролидин-2-карбоксилата вместо бензил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.

Пример 17 (R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3,3,6-триметил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**17**)



[0265] (R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-3,3,6-триметил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**17**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием бензил-(S)-5,5-диметилпирролидин-2-карбоксилата вместо бензил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата и R-трифторизопропиламина вместо гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамида.

Пример 18 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-3,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (рацемическая смесь) (**18**)



Пример 22

N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-3,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (отдельный энантиомер) (22)

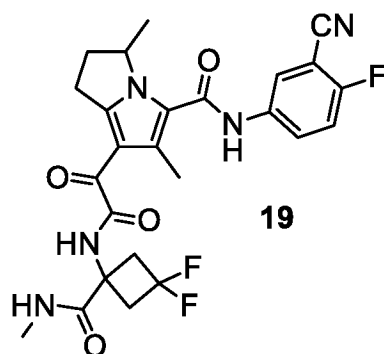
Пример 23

N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-3,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (отдельный энантиомер) (23)

[0266] Рацемическую смесь N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-3,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (**18**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием бензил-(2S)-5-метилпирролидин-2-карбоксилата вместо бензил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата. Отдельные стереоизомеры очищали из рацемического вещества с помощью хиральной суперкритической жидкостной хроматографии (колонка OD-H 4,6×100 мм, 3,0 мл/мин, 30% изопропанола в диоксиде углерода). Первому элюируемому соединению (0,85 мин) была присвоена структура соединения (**22**), а второму элюируемому соединению (1,29 мин) была присвоена структура соединения (**23**).

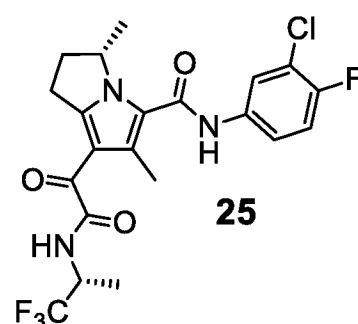
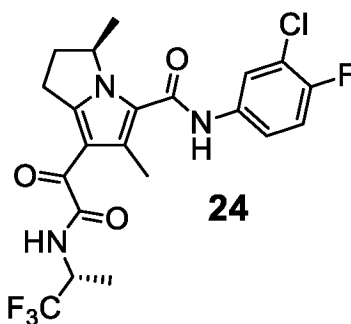
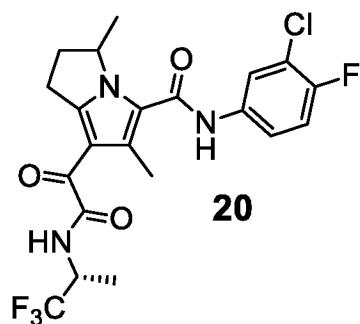
Пример 19

N-(3-циано-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-3,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (19)



[0267] N-(3-циано-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-3,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**19**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием бензил-(2S)-5-метилпирролидин-2-карбоксилата вместо бензил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата и 3-циано-4-фторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 20 N-(3-хлор-4-фторфенил)-3,6-диметил-7-(2-оксо-2-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (смесь диастереомеров) (**20**)



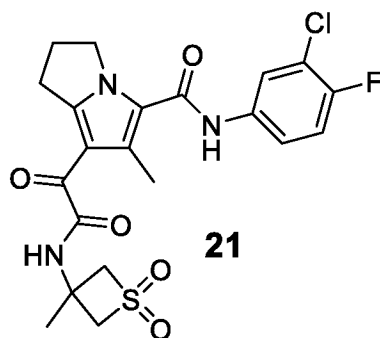
Пример 24 N-(3-хлор-4-фторфенил)-3,6-диметил-7-(2-оксо-2-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (отдельный диастереомер) (**24**)

Пример 25 N-(3-хлор-4-фторфенил)-3,6-диметил-7-(2-оксо-2-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (отдельный диастереомер) (**25**)

[0234] Диастереомерную смесь N-(3-хлор-4-фторфенил)-3,6-диметил-7-(2-оксо-2-(((R)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксиамида (**20**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием бензил-(2S)-5-метилпирролидин-2-карбоксилата вместо бензил-(1R,3S,5R)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата и R-трифторизопропиламина вместо гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксиамида. Отдельные стереоизомеры очищали из смеси диастереомеров с помощью хиральной

суперкритической жидкостной хроматографии (колонка ID 4,6×150 мм, 3,0 мл/мин, 30% изопропанола в диоксиде углерода). Первый пик 1,06 мин 24, Второй пик 1,79 25

Пример 21 N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (21)

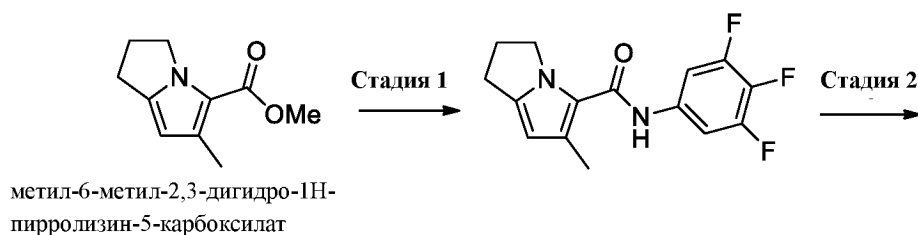


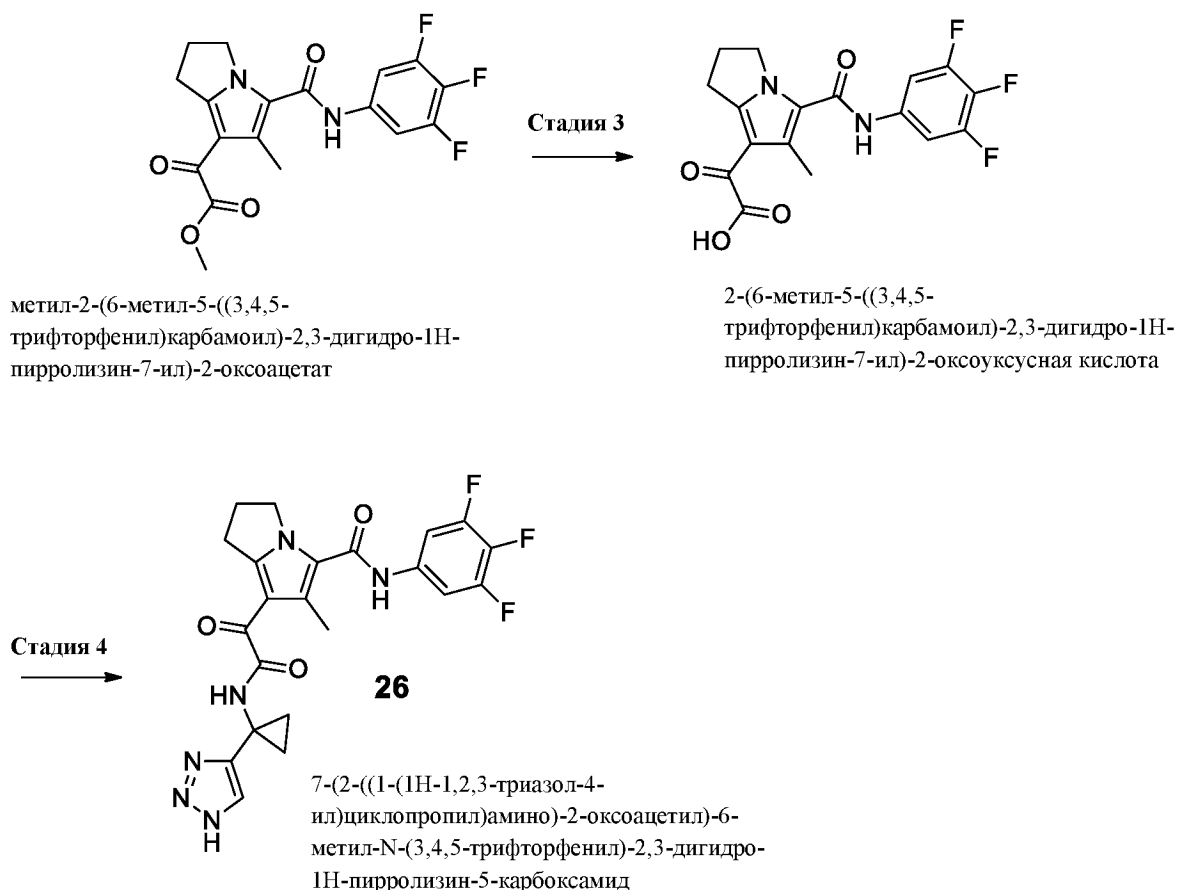
[0268] N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (21)

синтезировали способом, аналогичным способу Примера 6, с использованием 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксида вместо 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амина дихлористоводородной кислоты.

Пример 26 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)карбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (26)

6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид





[0269] Стадия 1 Метил-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилат (52,1 мг, 0,291 ммоль) и 3,4,5-трифторанилин (85,5 мг, 0,581 ммоль, 2 эквив.) в тетрагидрофуране (6 мл) обрабатывали гексаметилдисилазаном лития (1M в тетрагидрофуране, 0,87 мл, 0,87 ммоль, 3 эквив.) при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x3). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенную смесь очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка Phenomenex Luna C18, градиент 5% - 100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением 6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₅H₁₄F₃N₂O: 295,1; обнаружено: 295,1.

[0270] Стадия 2 6-Метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (54,6 мг, 0,186 ммоль) обрабатывали метил-2-хлор-2-оксоацетатом (68,2 мг, 0,557 ммоль) в присутствии хлорид алюминия (123,7 мг, 0,928 ммоль) в 1,2-

дихлорэтано (2 мл) при комнатной температуре в течение 3,5 ч. К реакционной смеси добавляли целит (3 г), воду (0,5 мл), тетрагидрофуран (15 мл) и EtOAc (80 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь фильтровали через целит (3 г) с использованием этилацетата (30 мл x2). В результате удаления растворителя с последующей очисткой с помощью препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (Phenomenex Luna C18 колонка, градиент 5% - 100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) получали метил-2-(6-метил-5-((3,4,5-трифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетат:

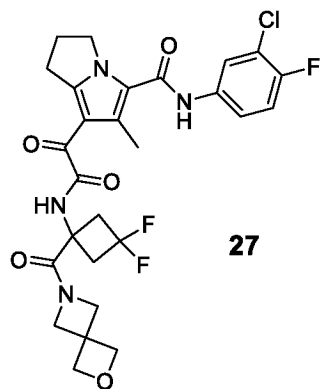
LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₆F₃N₂O₄: 381,1; обнаружено: 381,1.

[0271] Стадия 3 Метил-2-(6-метил-5-((3,4,5-трифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетат (26,6 мг, 0,070 ммоль) обрабатывали водным 2N-гидроксидом лития (1 мл) в метаноле (2 мл) и тетрагидрофураном (1 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь подкисляли 1N-соляной кислотой (4 мл) при охлаждении на ледяной бане. Смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x2) и объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования растворитель удаляли с получением неочищенной 2-(6-метил-5-((3,4,5-трифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты: **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₁₄F₃N₂O₄: 367,1; обнаружено: 367,1.

[0272] Стадия 4 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин дихлористоводородной кислоты (20,5 мг, 0,165 ммоль, 2 эквив.) и 2-(6-метил-5-((3,4,5-трифторфенил)карбамоил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусную кислоту (30,2 мг, 0,082 ммоль) обрабатывали гексафторфосфатом 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (94,1 мг, 0,247 ммоль) в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина (63,9 мг, 0,495 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2 мл) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. К раствору добавляли солевой раствор (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл x3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над сульфатом натрия. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка Phenomenex Luna C18, градиент 5% - 100% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA) с получением 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-

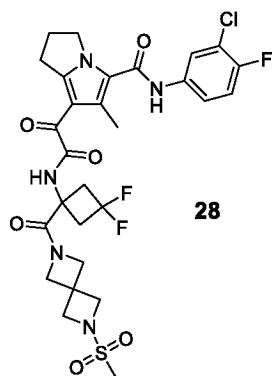
оксоацетил)-6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (26).

Пример 27 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (27)



[0273] N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (27) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 8, с использованием 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана вместо 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксида.

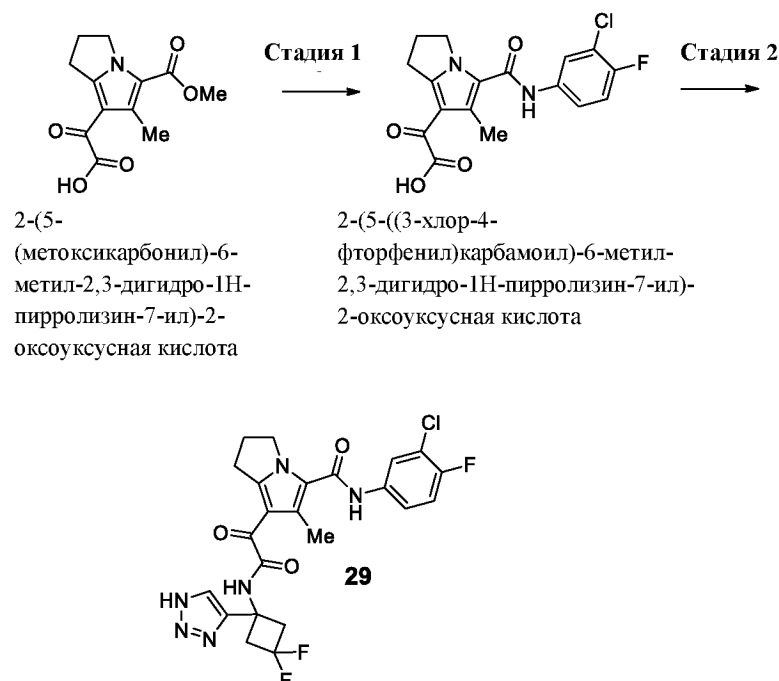
Пример 28 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(6-(сульфонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (28)



[0274] N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(6-(сульфонил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (28) синтезировали способом, аналогичным

способу Примера 8, с использованием 2-(сульфонил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептана вместо 3-амино-3-метилтиетан-1,1-диоксида.

Пример 29 N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (29)

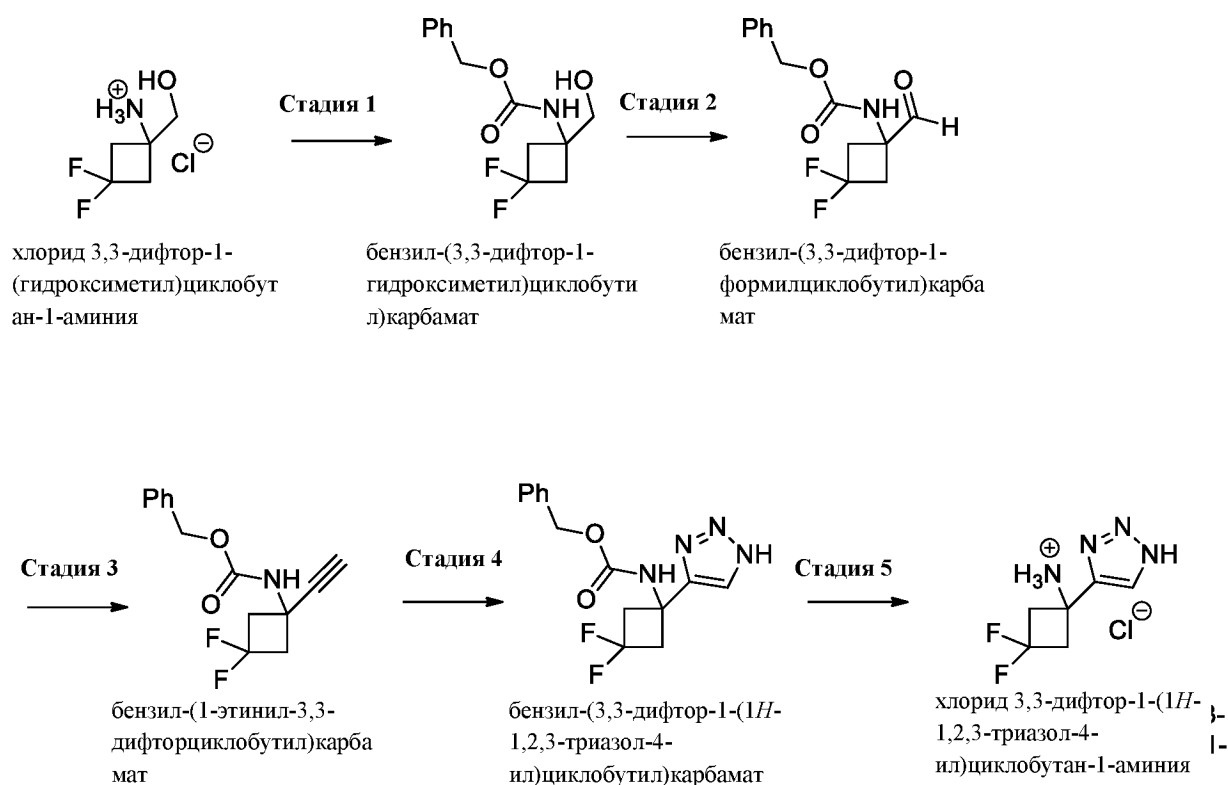


[0275] Стадия 1. Раствор бис(триметилсилил)амида лития (1,0 М в тетрагидрофуране, 2,39 мл, 2,4 ммоль) добавляли через шприц в течение 2 мин к перемешиваемой смеси 2-(5-(метоксикарбонил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (150 мг, 0,597 ммоль) и 3-хлор-4-фторанилин (400 мг, 2,39 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) при 0 °С. Через 10 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 19 ч последовательно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (10 мл) и диэтиловый эфир (125 мл). Органический слой последовательно промывали водным раствором хлористого водорода (0,5 М, 2 × 100 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты.

[0276] Стадия 2. гексафторфосфат 1-((Диметиламино)(диметилиминио)метил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида (V) (391 мг, 1,03 ммоль) добавляли в виде

твердого вещества к перемешиваемой смеси 2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (150 мг, 0,411 ммоль), хлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-аминия (95,3 мг, 0,452 ммоль) и 4-метилморфолина (226 мкл, 2,06 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5,0 мл) при комнатной температуре. Через 17 ч добавляли пиперидин (500 мкл). Через 30 мин реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением *N*-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (**29**).

Синтез хлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-аминия



[0277] **Стадии 1–3.** Бензил-(2,5-диокспирролидин-1-ил)карбонат (696 мг, 2,79 ммоль) добавляли в виде твердого вещества к перемешиваемой смеси хлорида 3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутан-1-аминия (485 мг, 2,79 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,22 мл, 6,99 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при комнатной температуре. Через 19 ч последовательно добавляли воду (5 мл) и диэтиловый эфир (100 мл). Органический слой промывали водным раствором хлористого водорода (2 ×

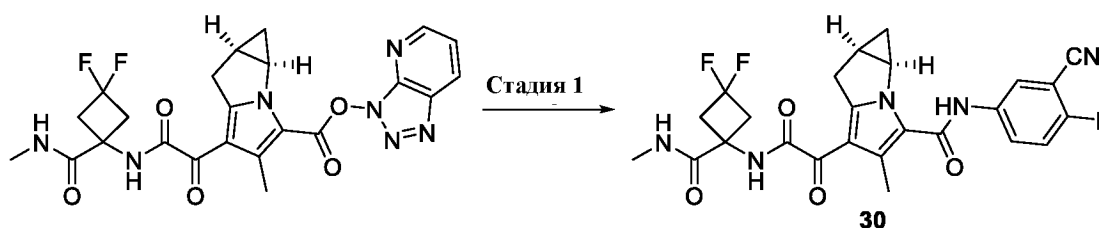
70 мл) и водой (70 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Периодинан Десса-Мартина (1,78 г, 4,19 ммоль) добавляли в виде твердого вещества. Через 4 ч последовательно добавляли водный раствор тиосульфата натрия (1,0 М, 25 мл) и диэтиловый эфир (100 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2×100 мл) и водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (20 мл), добавляли карбонат калия (1,16 г, 8,38 ммоль) в виде твердого вещества и полученную гетерогенную смесь перемешивали при 0 °С. Диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (629 мкл, 4,19 ммоль) добавляли через шприц. Через 5 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 15 ч реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрационный осадок экстрагировали этилацетатом (80 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в диэтиловом эфире (100 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетата в гексанах) с получением бензил-(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)карбамата.

[0278] Стадия 4. Азидотриметилсилан (344 мкл, 2,59 ммоль) добавляли через шприц к перемешиваемой смеси бензил-(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)карбамата (491 мг, 1,85 ммоль) и йодида меди (I) (17,6 мг, 92,5 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (3,5 мл) и метаноле (0,4 мл) при комнатной температуре, и полученную смесь нагревали до 100 °С. Через 6 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли диэтиловый эфир (130 мл). Органический слой последовательно промывали смесью солевого раствора и воды (1:1 об:об, 100 мл) и водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-40% этилацетата в гексанах) с получением бензил-(3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)карбамата.

[0279] Стадия 5. Гетерогенную смесь бензил-(3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)карбамата (307 мг, 0,995 ммоль) и палладия на активированном угле (10% мас./мас., 248 мг, 23,3 мкмоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре

помещали под давление 1 атм газообразного водорода и интенсивно перемешивали. Через 1,5 ч реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрационный осадок экстрагировали этилацетатом (80 мл). Раствор хлористого водорода (4 М в 1,4-диоксане, 0,5 мл) добавляли через шприц к фильтрату и полученную смесь интенсивно вращали в течение 1 мин и затем концентрировали при пониженном давлении с получением хлорида 3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-аминия.

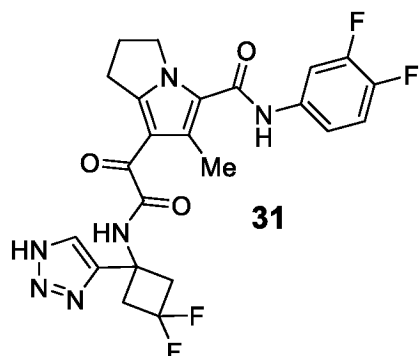
Пример 30 (1*aR*,6*aR*)-N-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (30)



3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил
(1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-

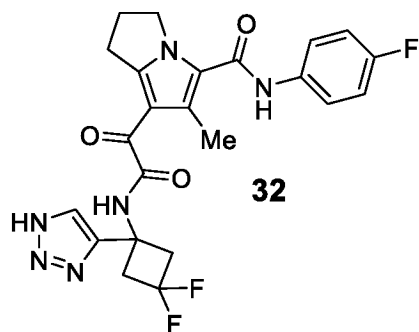
[0280] Неочищенный 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-(1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксилат из Примера 5 очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-10% метанолом в дихлорметане. Указанное вещество превращали в требуемый (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (**30**) способом, аналогичным способу Примера 5, Стадия 6, с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 31 7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (31)



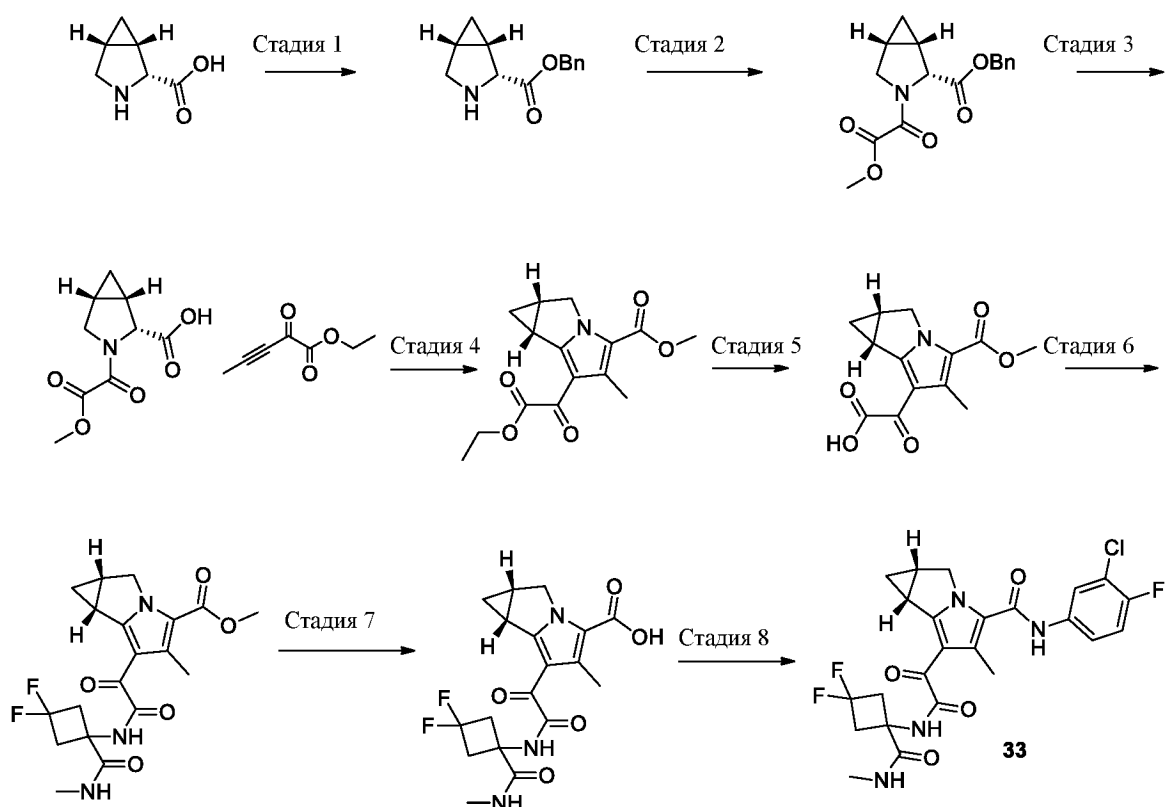
[0281] 7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (31) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 29, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 32 7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (32)



[0282] 7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (32) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 29, с использованием 4-фторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 33 (1aS,6bR)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоксамид (33)



[0283] Стадия 1. К бензиловому спирту (4,2 г, 39 ммоль) добавляли тионилхлорид (2,0 г, 17,3 ммоль) при 0 °С. К указанной смеси затем добавляли (1S,2R,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновую кислоту (0,5 г, 3,9 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. Реакционную смесь затем распределяли между насыщенным раствором хлорида аммония и этиловым эфиром. Водный затем разбавляли и подщелачивали и экстрагировали этилацетатом, органические вещества затем сушили над сульфатом магния с получением бензил-(1S,2R,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата. Вещество переносили далее без дополнительной очистки. **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺: 218,05.

[0284] Стадия 2. Раствор бензил-(1S,2R,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0,4 г, 1,84 ммоль) и N-этилдиизопропиламина (0,9 мл, 5,5 ммоль) в дихлорметане (20 мл) перемешивали при 0 °С с добавлением по каплям метилхлороксоацетата (0,25 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, после чего реакционную смесь гасили путем выливания в охлажденный водный раствор насыщенного бикарбоната натрия. Затем водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия,

фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением бензил-(1S,2R,5R)-3-(2-метокси-2-оксоацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата, который переносили далее без дополнительной очистки. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺: 303,99.

[0285] Стадия 3. Суспензию бензил-(1S,2R,5R)-3-(2-метокси-2-оксоацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата (0,44 г, 1,5 ммоль) и 10 мас.% палладия на углеводе (~50% воде, 0,15 г, 0,7 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали под одной атмосферой водорода в течение 2 ч. По завершении реакции неочищенную смесь фильтровали через целит с промывкой этанолом и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,2R,5R)-3-(2-метокси-2-оксоацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты, которую переносили далее без дополнительной очистки. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺: 213,93.

[0286] Стадия 4. К раствору оксалилхлорида (0,3 мл, 3,6 ммоль) и 1% ДМФА в толуоле (0,5 мл) в толуоле (10 мл) по каплям добавляли неочищенную (1S,2R,5R)-3-(2-метокси-2-оксоацетил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновую кислоту (0,7 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор концентрировали и остаток совместно выпаривали с толуолом (10 мл). Полученный остаток сушили в вакууме в течение 30 мин с получением неочищенного метил-2-((1S,2R,5R)-2-(хлоркарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-оксоацетата.

[0287] Затем указанный выше неочищенный метил-2-((1S,2R,5R)-2-(хлоркарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-2-оксоацетат растворяли в ацетонитриле (4 мл), добавляли 2,6-ди-трет-бутилпиридин (0,24 мл, 1,0 ммоль) с последующим добавлением этил-2-оксопент-3-иноата (0,2 мл, 1,53 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-50% этилацетатом в гексанах с получением метил-(1aS,6bR)-6-(2-этокси-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоксилата. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺: 291,96.

[0288] Стадия 5. Метил-(1aS,6bR)-6-(2-этокси-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоксилат (0,1 г, 0,4 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл), его охлаждали до 0 °C и добавляли 1N NaOH (0,5 мл), реакционную

смесь перемешивали в течение 30 мин до завершения реакции, реакционную смесь конденсировали и выпаривали дважды с толуолом с получением 2-((1aS,6bR)-4-(метоксикарбонил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-6-ил)-2-оксоуксусной кислоты, которую переносили далее без дополнительной очистки. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺: 262,05.

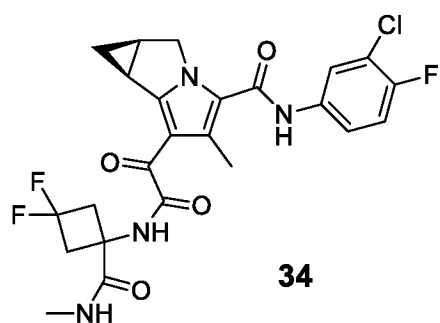
[0289] Стадия 6. Раствор 2-((1aS,6bR)-4-(метоксикарбонил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-6-ил)-2-оксоуксусной кислоты (60 мг, 0,228 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (HATU, 129 мг, 0,342 ммоль) и гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина (37 мг, 0,228 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,11 мл, 0,68 ммоль). Через 30 мин при кт реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (х 2), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (х 2) и соевым раствором (х 1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (х 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах, с получением метил-(1aS,6bR)-6-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоксилата. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺: 408,22.

[0290] Стадия 7. К раствору (1aS,6bR)-6-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоксилата (102 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (2 мл), MeOH (2 мл) и воде (3 мл) добавляли 1 N LiOH (1,6 мл) при кт. Полученную смесь перемешивали на 60 °C бане в течение 8 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли 1 N HCl, продукт экстрагировали этилацетатом (6 х). Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали и сушили с получением неочищенной (1aS,6bR)-6-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоновой кислоты: **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺: 394,25.

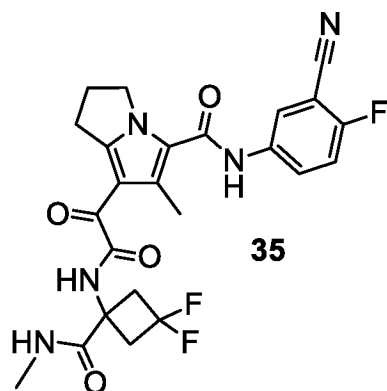
[0291] Стадия 8. Раствор (1aS,6bR)-6-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоновой кислоты (99 мг, 0,25 ммоль), 3-хлор-4-фторанилина (35 мг, 0,25 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридиния-3-оксида (НАТУ, 141 мг, 0,38 ммоль) в ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,13 мл, 0,75 ммоль). Через 1,25 ч при кт реакцию смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (х 2), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (х 2) и соевым раствором (х 1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (х 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. К реакционной смеси добавляли 2,6-лутидин (0,1 мл, 1,0 ммоль), ее конденсировали до тонкой пленки и нагревали до завершения реакции, затем очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с 0-100% ацетонитрилом в воде с получением (1aS,6bR)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоксамид (33).

Пример 34 (1aR,6bS)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-5-метил-1,1a,2,6b-тетрагидроциклопропа[а]пирролизин-4-карбоксамид (34)

[0292] Соединение 34 синтезировали способом, аналогичным способу Примера 33., с использованием (1R,2S,5S)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты вместо (1S,2R,5R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты.

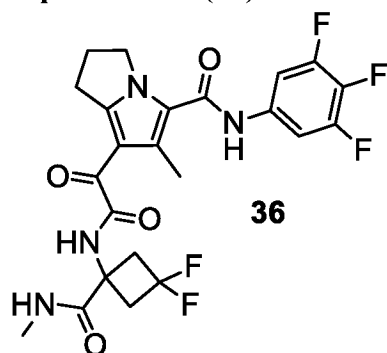


Пример 35 N-(3-циано-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (35).



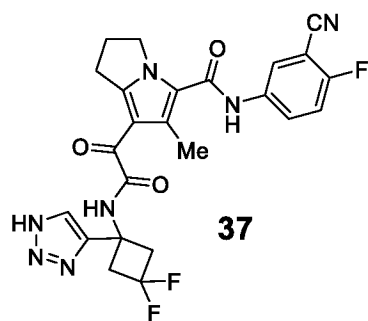
[0293] N-(3-циано-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаид (35) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 3, с использованием 3-циано-4-фторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 36 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаид (36)



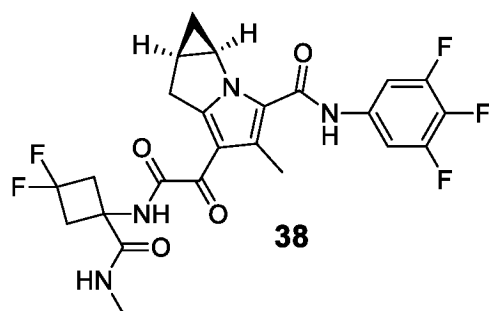
[0294] 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаид (36) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 3, с использованием 3,4,5-трифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 37 N-(3-циано-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаид (37)



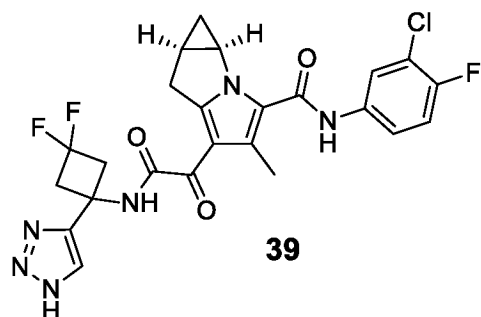
[0295] *N*-(3-Хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид (**37**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 29, с использованием 5-амино-2-фторбензонитрила вместо 3-хлор-4-фторанилина.

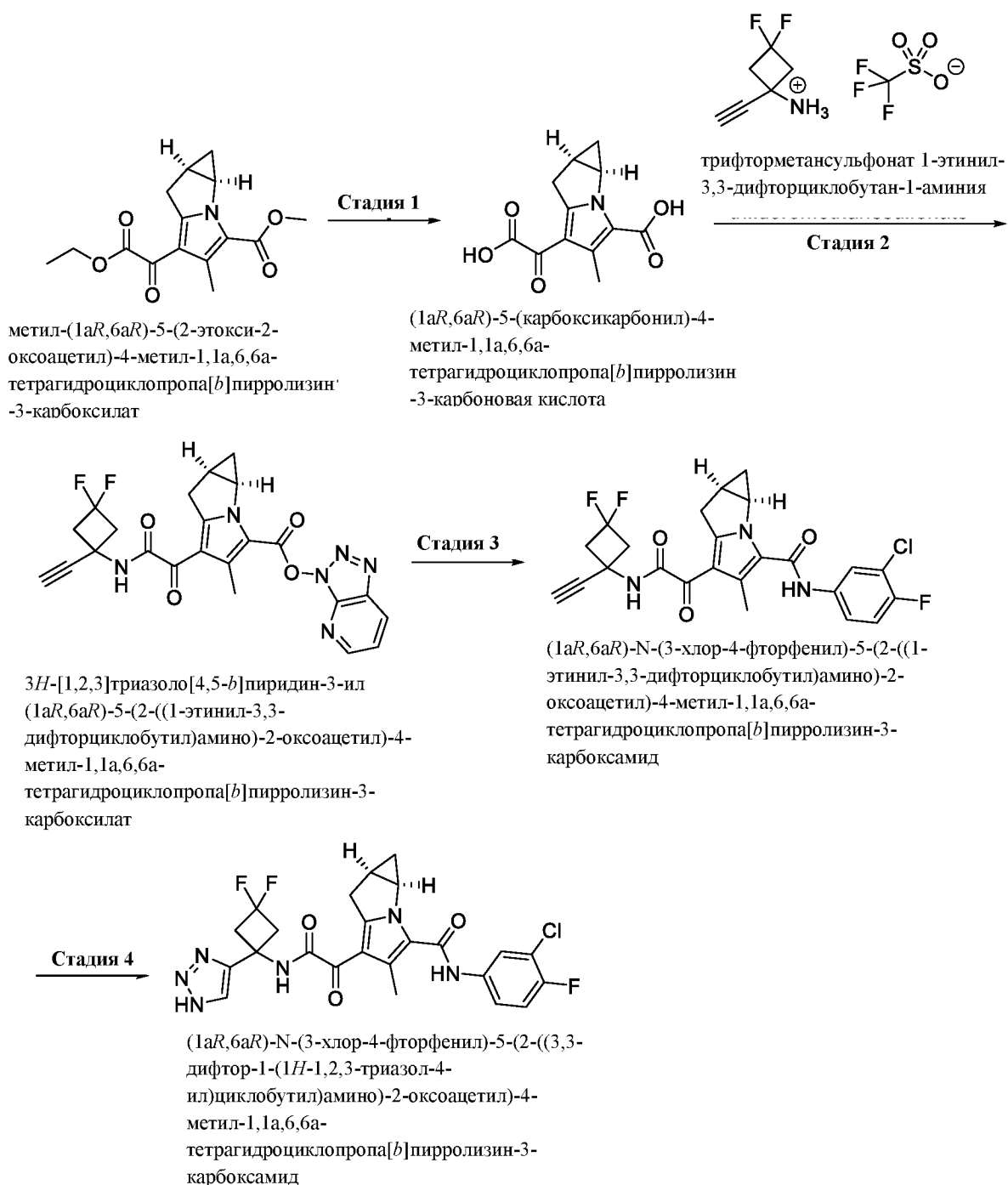
Пример 38. (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (**38**)



[0296] Пример 38 синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием 3,4,5-трифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 39 (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (**39**).





[0297] Стадия 1. К раствору метил-(1*aR*,6*aR*)-5-(2-этоксикарбонил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксилата (2,500 г, 8,58 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), метаноле (20 мл) и воде (20 мл) добавляли 1 М гидроксид лития (25,75 мл). Затем полученную смесь перемешивали при 65 °С в течение 8 часов, раствор концентрировали с удалением органических растворителей и оставшийся водный раствор разбавляли водой, подкисляли, и затем продукт экстрагировали этилацетатом. Экстракты сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли с получением (1*aR*,6*aR*)-5-(карбоксикарбонил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-

тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоновой кислоты: **LCMS-ESI+** (*m/z*): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{12}H_{12}NO_5$: 250,07; обнаружено: 249,94.

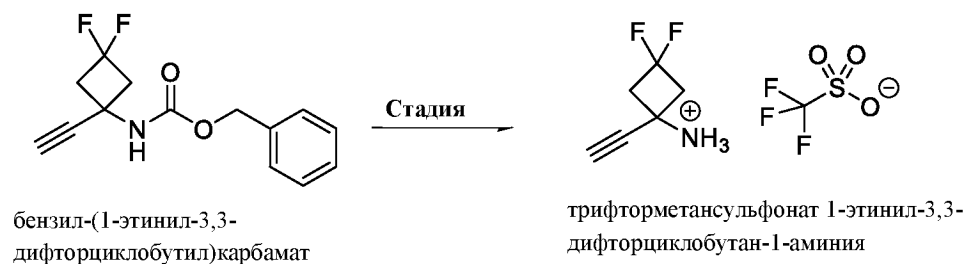
[0298] Стадия 2. Раствор (1*aR*,6*aR*)-5-(карбоксикарбонил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоновой кислоты (230 мг, 0,923 ммоль), трифторметансульфоната 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-аминия, который получали из бензил-(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)карбамата (291,4 мг, 1,099 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилена]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (844,3 мг, 2,221 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 0 °С с добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (1,6 мл, 9,185 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали 10% водной лимонной кислотой (х 2), насыщенным бикарбонатом натрия (х 2) и соевым раствором (х 1). Затем водные фракции экстрагировали этилацетатом (х 1), органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-90% этилацетатом в гексанах, с получением 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксилата: **¹H ЯМР** (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,76 (dd, *J* = 4,5, 1,4 Гц, 1H), 8,46 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,4 Гц, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, *J* = 19,3, 6,9 Гц, 1H), 3,40 (d, *J* = 19,2 Гц, 1H), 3,20 (h, *J* = 13,5, 12,9 Гц, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,14 (p, *J* = 6,2 Гц, 1H), 1,17 (dt, *J* = 8,6, 6,1 Гц, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 1H): **LCMS-ESI+** (*m/z*): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{23}H_{19}F_2N_6O_4$: 481,14; обнаружено: 480,86.

[0299] Стадия 3. К раствору 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксилата (46,2 мг, 0,096 ммоль) и 3-хлор-4-фторанилина (50,3 мг, 0,346 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,05 мл, 0,429 ммоль) и полученную смесь концентрировали до масла. Полученное масло нагревали на 100 °С бане в течение 22 ч. Остаток растворяли в дихлорметане и нерастворимое вещество отфильтровывали. После концентрирования фильтрата остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% метанолом в дихлорметане, с получением (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-

тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамида: $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 8,26 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 6,8, 2,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,53 (ddd, $J = 9,0, 4,2, 2,6$ Гц, 1H), 7,23 (t, $J = 9,1$ Гц, 1H), 4,30 (tt, $J = 5,9, 1,9$ Гц, 1H), 3,35 (dd, $J = 18,7, 6,8$ Гц, 1H), 3,25 - 3,05 (m, 5H), 2,79 (s, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,08 (dt, $J = 8,6, 5,8$ Гц, 1H), 0,32 - 0,19 (m, 1H): $^{19}\text{F ЯМР}$ (376 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ -88,61 (dp, $J = 198,8, 11,1$ Гц, 1F), -93,14 (dp, $J = 198,9, 12,6$ Гц, 1F), -123,80 (ddd, $J = 8,9, 6,8, 4,3$ Гц, 1F): **LCMS-ESI+** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 490,11; обнаружено: 490,17.

[0300] Стадия 4. Раствор (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамида (23,8 мг, 0,049 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде /метаноле (смесь 9:1, 2 мл) перемешивали на 0 °С бане при барботировании аргона в течение 30 мин. К раствору добавляли иодид меди (2,00 мг, 0,0105 ммоль) в атмосфере аргона и аргон барботировали дополнительно через полученную смесь в течение 5 мин. После добавление азидотриметилсилана (15 мг, 0,130 ммоль) к смеси полученный флакон оставляли герметичным и смесь перемешивали на 100 °С бане в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 5% раствором хлорида лития (х 2). Затем водные фракции экстрагировали этилацетатом (х 1), органические фракции объединяли и сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 0-20% метанол в дихлорметане с получением (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамида (**39**).

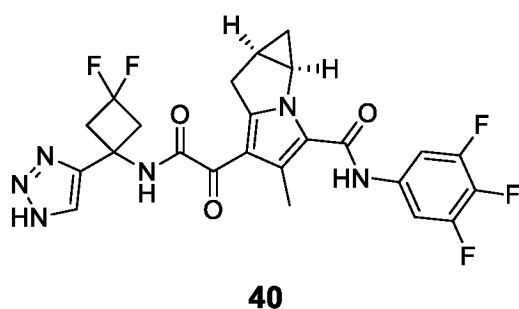
Синтез хлорида 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-аминия



Стадия Раствор бензил-(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)карбамата (291,4 мг, 1,099 ммоль) и анизола (0,36 мл, 3,312 ммоль) в дихлорметане (4 мл) перемешивали на 0 °С

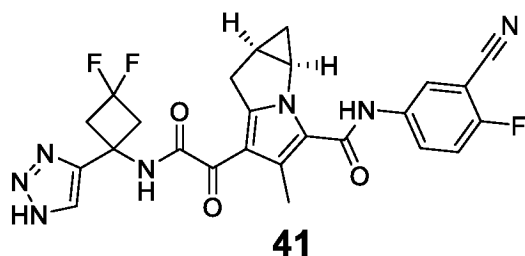
бане с добавлением трифторметансульфоновой кислоты (0,2 мл, 2,260 ммоль). Через 2 мин смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,25 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (~40 мл) и промывали смесью эфира и гексана (1:3, 40 мл x 1). Полученную водную фракцию концентрировали с использованием ротационного испарителя с получением неочищенного трифторметансульфоната 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-аминия: **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₆H₈F₂N: 132,06; обнаружено: 131,91.

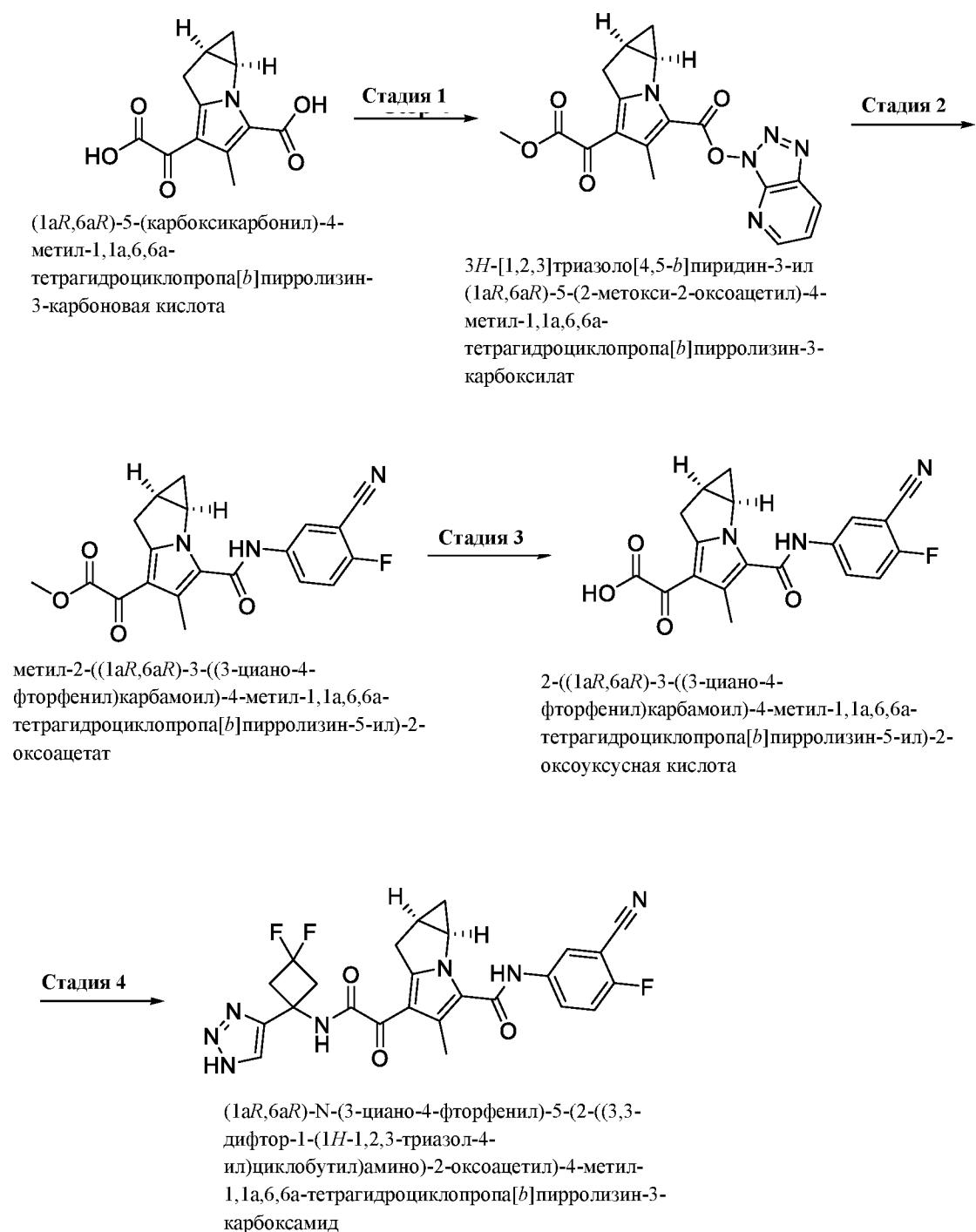
Пример 40 (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (40).



[0301] (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-*N*-(3,4,5-трифторфенил)-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (40) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 39, с использованием 3,4,5-трифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 41 (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамид (41).





[0302] Стадия 1. Раствор (1aR,6aR)-5-(карбоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоновой кислоты (299,5 мг, 1,202 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) и метаноле (0,6 мл) перемешивали на 0 °С бане с добавлением и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле́н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (1150,1 мг, 3,025 ммоль) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (1,5 мл, 8,612 ммоль). Через 2 мин смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь

разбавляли этилацетатом и промывали 5% раствором хлорида лития (х 2). Затем водные фракции экстрагировали этилацетатом (х 1), органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах с получением 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (1*aR*,6*aR*)-5-(2-метокси-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксилата: **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₈H₁₆N₅O₅: 382,12; обнаружено: 381,82.

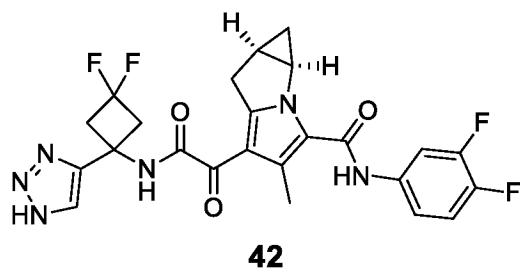
[0303] Стадия 2. К раствору 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (1*aR*,6*aR*)-5-(2-метокси-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксилата (138,7 мг, 0,364 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрила (153,8 мг, 1,130 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,17 мл, 1,460 ммоль) и полученный раствор концентрировали с получением масла. Полученное масло нагревали на 70 °С бане в течение 20 часов. Затем остаток растирали с *N,N*-диметилформамидом и фильтровали, фильтрат очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением метил-2-((1*aR*,6*aR*)-3-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетата: **¹H ЯМР** (400 МГц, Ацетонитрил-*d*₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,89 (ddd, *J* = 9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 7,33 (t, *J* = 9,0 Гц, 1H), 4,30 (t, *J* = 5,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (dd, *J* = 18,2, 6,8 Гц, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,15 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 1,11 (dt, *J* = 8,7, 6,0 Гц, 1H), 0,39 - 0,29 (m, 1H): **¹⁹F ЯМР** (376 МГц, Ацетонитрил-*d*₃) δ -115,79 - -115,91 (m): **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₀H₁₇FN₃O₄: 382,12; обнаружено: 382,14.

[0304] Стадия 3. Раствор метил-2-((1*aR*,6*aR*)-3-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетата (105,9 мг, 0,278 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (2 мл) и воде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением 1 *N* гидроксидп лития (0,56 мл). Через 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали с удалением большей части органического растворителя, разбавляли водой, подкисляли 1 *N* HCl и продукт экстрагировали этилацетатом (х 3). Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли с получением 2-((1*aR*,6*aR*)-3-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-

тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты: LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₉H₁₅FN₃O₄: 368,10; обнаружено: 368,08.

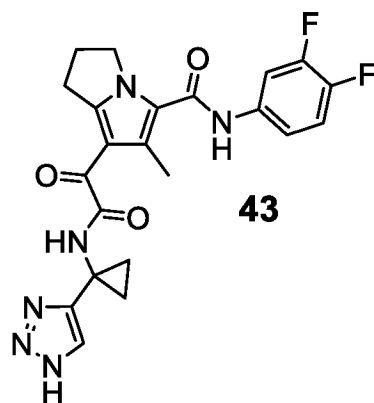
[0305] Стадия 4. Раствор 2-((1*aR*,6*aR*)-3-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты (27,6 мг, 75,14 мкмоль), 3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин (14,8 мг, 84,98 мкмоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (65,80 мг, 173,07 мкмоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением *N,N*-диизопропилэтиламина (0,1 мл, 574,11 мкмоль). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония (х 2), насыщенным бикарбонатом натрия (х 2) и солевым раствором (х 1). Затем водные фракции экстрагировали этилацетатом (х 1), органические фракции объединяли и сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением (1*aR*,6*aR*)-*N*-(3-циано-4-фторфенил)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамида (**41**).

Пример 42 (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамида (**42**)



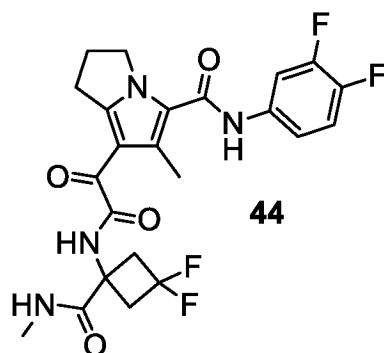
[0306] (1*aR*,6*aR*)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопропа[*b*]пирролизин-3-карбоксамида (**42**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 41, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-циано-4-фторанилина.

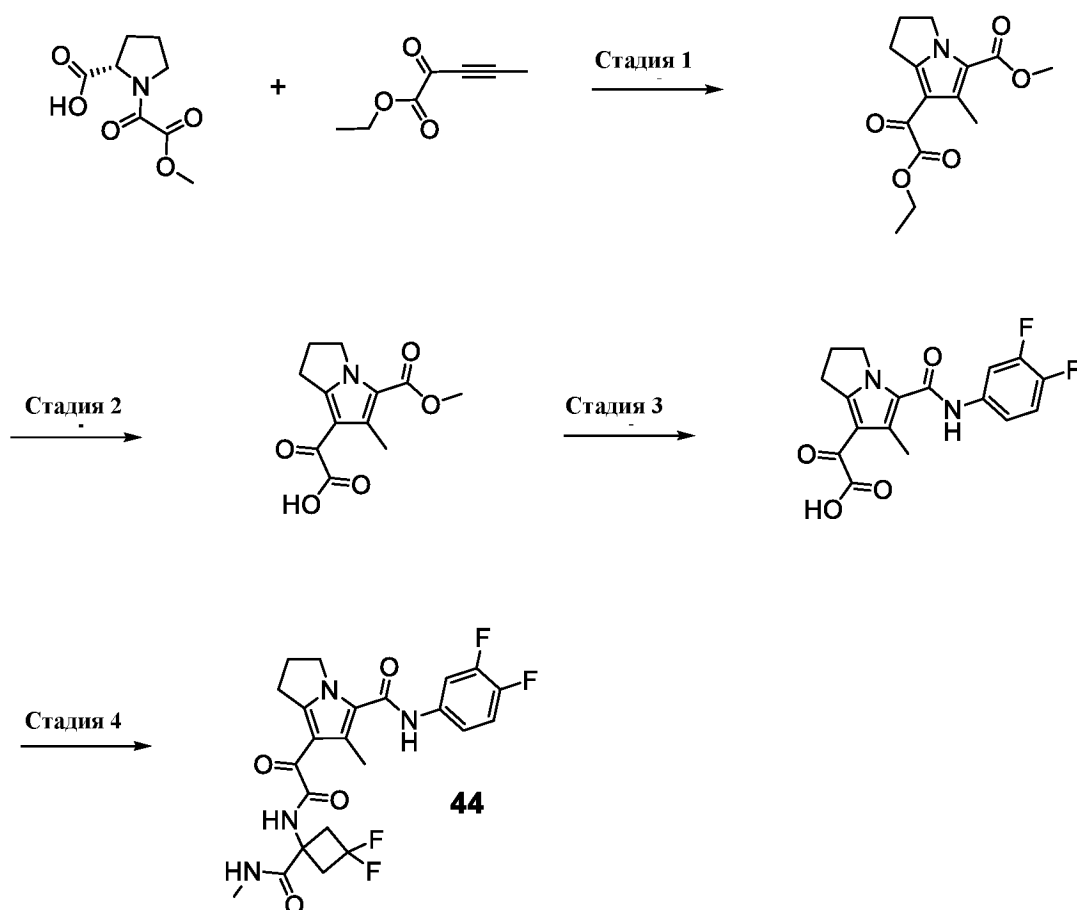
Пример 43 7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида (**43**)



[0307] 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**43**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 29, с использованием гидрохлорида 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амина вместо хлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-аминия и 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

Пример 44 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**44**)





[0308] Стадия 1. К раствору (2-метокси-2-оксоацетил)-L-пролина (8,75 г, 43,5 ммоль) в смеси 3:1 толуол:дихлорметан (80 мл) при 0 °С по каплям добавляли оксалилхлорид (7,4 мл, 86 ммоль) с последующим добавлением N,N-диметилформамида (0,1 мл). Реакционный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры перемешивали в течение 2 часов, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток повторно растворяли в ацетонитриле (80 мл). К указанному раствору добавляли 2,6-лутидин (15 мл, 129 ммоль) с последующим добавлением этил-2-оксопент-3-иноата (5,1 мл, 39 ммоль) и реакцию смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом, последовательно промывали насыщенными водными растворами хлорида аммония, затем хлорида натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 0-60% этилацетатом в гексанах, с получением метил-7-(2-этоксипент-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 4,36 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,29 (dd, J =

8,1, 6,6 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,52 – 2,46 (m, 2H), 1,39 (t, J = 7,2 Гц, 3H). **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₄H₁₈NO₅: 280,12; обнаружено: 280,03.

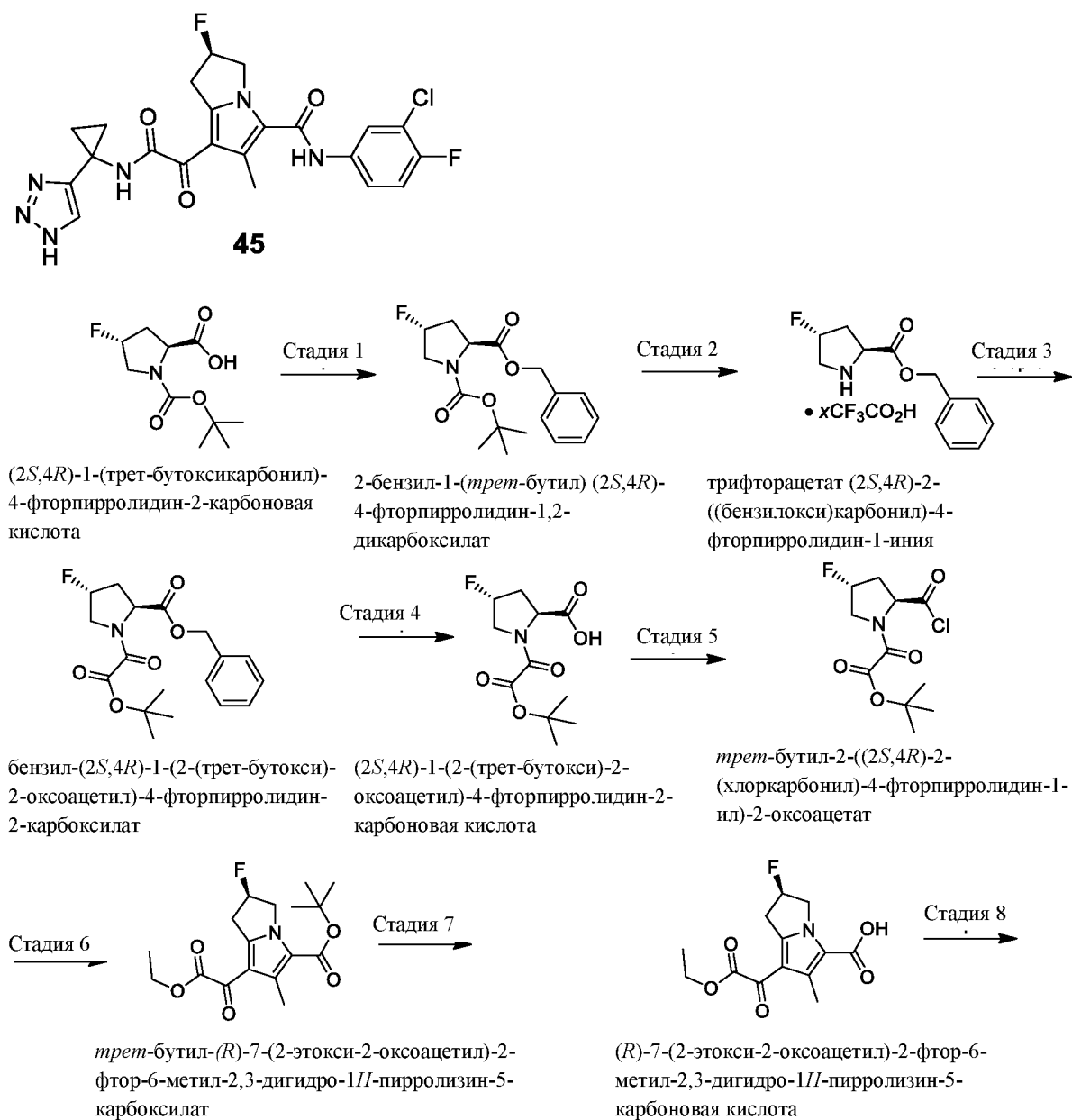
[0309] Стадия 2. К раствору с температурой 0 °С метил-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилата (5,54 г, 19,8 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляли 4N водный раствор гидроксида натрия (5 мл, 20 ммоль). Реакционный раствор оставляли перемешиваться при 0 °С в течение 5 минут, после чего смесь подкисляли путем добавления разбавленной водной соляной кислоты. Смесь разделяли между водой и этилацетатом, и водную фазу трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(5-(метоксикарбонил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты, которую переносили далее без дополнительной очистки: **¹H ЯМР** (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,21 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,42 (p, J = 7,6 Гц, 2H). **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₁₄NO₅: 252,09; обнаружено: 252,02.

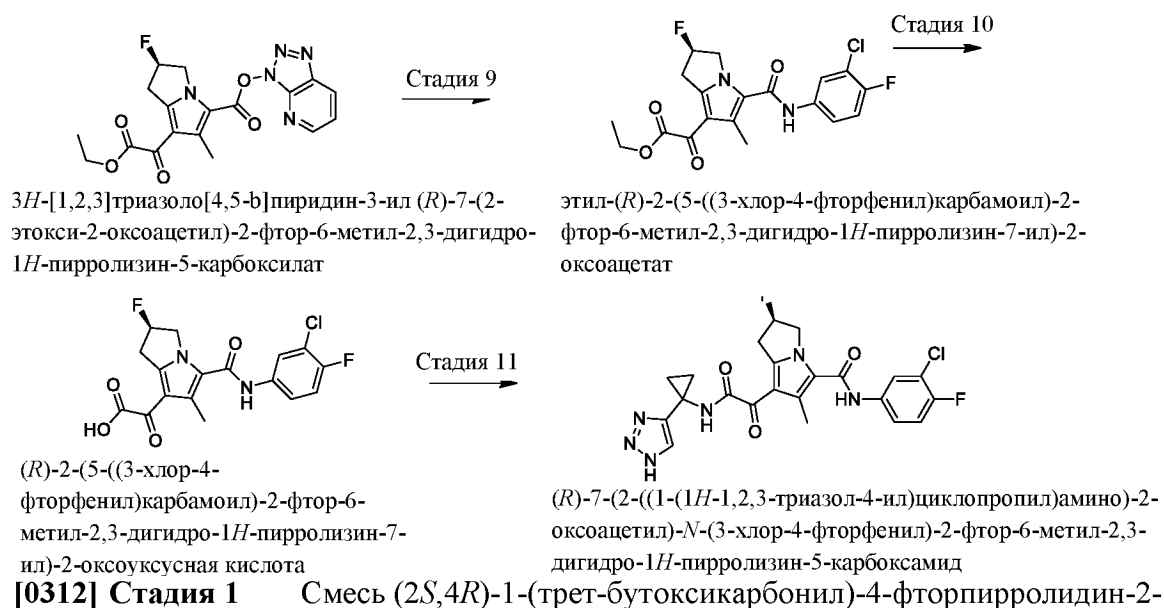
[0310] Стадия 3. К раствору 2-(5-(метоксикарбонил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (210 мг, 0,84 ммоль) и 3,4-дифторанилина (0,12 мл, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) добавляли 1M раствор гексаметилдисилазида лития в тетрагидрофуране (2,5 мл, 2,5 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 часов и впоследствии гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Водную фазу трижды экстрагировали диэтиловым эфиром и объединенные органические фазы последовательно промывали 1M водной соляной кислотой (дважды), затем соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты, которую переносили далее без дополнительной очистки: **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₇H₁₅F₂N₂O₄: 349,10; обнаружено: 349,13.

[0311] Стадия 4. К раствору 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (449 мг, 1,29 ммоль), 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксиамида (233 мг, 1,42 ммоль) и N-метилморфолина (0,55 мл, 5 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли

гексафторфосфат 1-[Бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (0,81 г, 2,1 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Неочищенную реакционную смесь затем пропускали через шприцевой фильтр и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (44).

Пример 45: (R)-7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин карбоксамид (45)





карбоновой кислоты (15 г, 66 ммоль) и карбоната цезия (32 г, 99 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением бензилбромид (9,4 мл, 79 ммоль) через шприц. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (~ 300 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением 2-бензил-1-(трет-бутил) (2*S*,4*R*)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата.

[0313] Стадия 2 Раствор 2-бензил-1-(трет-бутил) (2*S*,4*R*)-4-фторпирролидин-1,2-дикарбоксилата (6,4 г, 20 ммоль) в дихлорметане (35 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением трифторуксусной кислоты (22 мл). Когда анализ ЖХ/МС показал завершение удаления защитной группы, смесь концентрировали при пониженном давлении и трифторацетат (2*S*,4*R*)-2-((бензилокси)карбонил)-4-фторпирролидин-1-иния переносили далее. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₂H₁₅FNO₂: 224,1; обнаружено: 224,0

[0314] Стадия 3 Раствор (2*S*,4*R*)-2-((бензилокси)карбонил)-4-

Трифторацетат фторпирролидин-1-иния (предположительно 20 ммоль) в безводном дихлорметане (100 мл) охлаждали на ледяной бане в атмосфере аргона. *N,N*-диизопропилэтиламин (17 мл, 99 ммоль) добавляли через шприц с последующим добавлением трет-бутилоксалилхлорида (3,79 г, 23 ммоль). Ледяную баню удаляли и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили

водой. Водную фазу экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением бензил-(2*S*,4*R*)-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоксилата. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₃FN₂O₅: 352,2; обнаружено: 351,8

[0315] Стадия 4 Раствор бензил-(2*S*,4*R*)-4-фтор-1-(2-*трет*-бутоксид)-2-оксоацетил)пирролидин-2-карбоксилата (6,76 г, 19 ммоль) в этаноле (100 мл) обрабатывали небольшими кусочками сухого льда и оставляли перемешиваться до прекращения пузырей (для дегазации растворителя). Реакционную смесь затем обрабатывали 10% палладия на углероде (смоченным приблизительно на 55 % водой, 0,55 г, 0,23 ммоль). Сосуд перемешивали под 1 атмосферой водорода в течение двух часов. Смесь фильтровали через слой целита диатомовой земли и фильтрат концентрировали с получением (2*S*,4*R*)-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты. LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₁H₁₇FN₂O₅: 262,1; обнаружено: 261,7

[0316] Стадия 5 К смеси оксалилхлорида (5,6 мл, 66 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (5 мл 1 % (об/об) *N,N*-диметилформамида в толуоле) в толуоле (60 мл) добавляли раствор (2*S*,4*R*)-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоацетил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты (13 ммоль) в дихлорметане (26 мл + 15 мл промывки) по каплям через шприц в течение 60 минут. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 минут, после чего ЖХ/МС анализ аликвоты в метаноле показал расходование исходной кислоты с сопутствующим образованием метилового эфира. Смесь концентрировали при пониженном давлении и предполагаемый *трет*-бутил-2-((2*S*,4*R*)-2-(хлоркарбонил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоацетат переносили далее.

[0317] Стадия 6 Неочищенной *трет*-бутил-2-((2*S*,4*R*)-2-(хлоркарбонил)-4-фторпирролидин-1-ил)-2-оксоацетат (предположительно 13 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и обрабатывали 2,6-ди-*трет*-бутилпиридином (4,4 мл, 20 ммоль) и затем по каплям этил-2-оксопент-3-иноатом (1,8 мл, 14 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов и затем охлаждали в течение ночи. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением *трет*-бутил-(*R*)-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-

1*H*-пирролизин-5-карбоксилата. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₇H₂₃FN₅O₅: 340,2; обнаружено: 340,0

[0318] Стадия 7 Трет-бутил-(*R*)-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилат (0,99 г, 2,9 ммоль) разбавляли в ДХМ (15 мл) и TFA через шприц (3,3 мл, 43 ммоль, 15 экв.). После 80 минут перемешивания при комнатной температуре, к смеси добавляли приблизительно 100 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали один раз дихлорметаном и затем охлаждали на ледяной бане и затем подкисляли до pH 2 -3 путем добавления порциями 20 % водной серной кислоты. Полученную суспензию экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением (*R*)-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоновой кислоты. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₃H₁₅FN₅O₅: 284,1; обнаружено: 284,0

[0319] Стадия 8 Раствор (*R*)-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоновой кислоты (0,58 г, 2,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) обрабатывали последовательно *N,N*-диизопропилэтиламином (1,1 мл, 6,2 ммоль) и гексафторфосфатом 1-[бис(диметиламино)метиле]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния-3-оксида (НАТУ, 0,86 г, 2,3 ммоль). Через 30 минут добавляли дополнительную порцию НАТУ (0,10 г, 0,26 ммоль). Через 15 минут смесь разделяли между этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-(*R*)-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилата. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₈H₁₇FN₅O₅: 402,1; обнаружено: 401,9

[0320] Стадия 9 Суспензию 3-хлор-4-фторанилина (0,12 г, 0,79 ммоль) и 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-(*R*)-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилата (0,11 г, 0,26 ммоль) в дихлорметане обрабатывали 2,6-лутидином (0,12 мл, 1,1 ммоль). Смесь

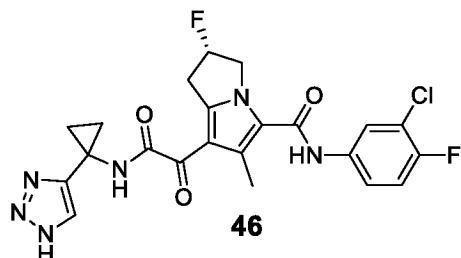
концентрировали при пониженном давлении и затем нагревали в течение ночи при 80 °С. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением этил-*(R)*-2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетата. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₉H₁₈ClF₂N₂O₄: 411,1; обнаружено: 411,2

[0321] Стадия 10 Раствор этил-*(R)*-2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетата (84 мг, 0,20 ммоль) в тетрагидрофуране/метаноле (1:1, 2 мл) обрабатывали водой (0,5 мл). Добавляли дополнительные объемы тетрагидрофурана (4 мл) и воды (1,5 мл). Суспензию нагревали и обрабатывали ультразвуком до гомогенного состояния и затем переносили на ледяную баню. Моногидрат гидроксида лития (13 мг, 0,31 ммоль) добавляли одной порцией. Когда реакция считалась завершенной по результатам ЖХ/МС анализа, реакционную смесь подкисляли 20 % водной серной кислотой. Подкисленную смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением *(R)*-2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₇H₁₄ClF₂N₂O₄: 383,1; обнаружено: 383,1

[0322] Стадия 11 Смесь дигидрохлорида 1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин (70 мг, 0,35 ммоль) и *(R)*-2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (78 мг, 0,20 ммоль) разбавляли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и обрабатывали последовательно *N,N*-диизопропилэтиламином (0,50 мл, 2,9 ммоль) и НАТУ (170 мг, 0,45 ммоль). Через 40 минут добавляли дополнительные порции дигидрохлорида 1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин (70 мг, 0,35 ммоль) и НАТУ (170 мг, 0,45 ммоль). Через 48 часов смесь разбавляли метанолом (3 мл), обрабатывали пиперидином (0,3 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (5 - 80% ацетонитрила в воде, 0,1% ТФУ буфер) с получением *(R)*-7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида (**45**).

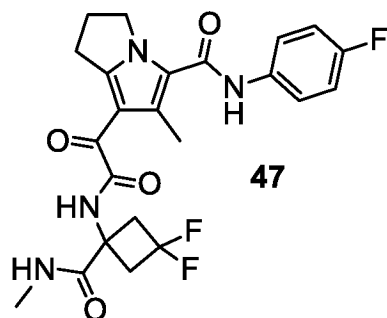
Пример 46 *(S)*-7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-

***N*-(3-хлор-4-фторфенил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид (46).**



[0323] (*S*)-7-(2-((1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид (46) получали способом, аналогичным способу Примера 45, с использованием (2*R*,4*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты вместо (2*S*,4*R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-2-карбоновой кислоты.

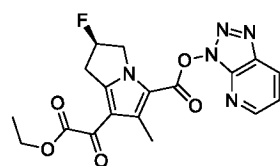
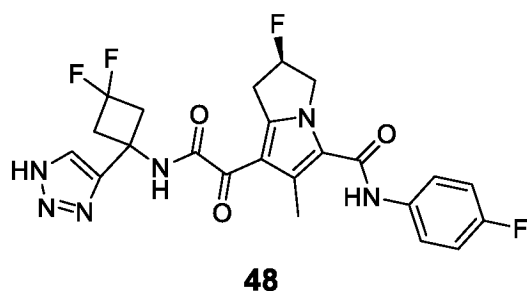
Пример 47 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид (47)



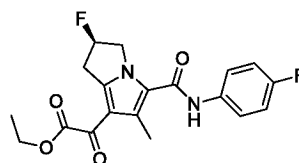
[0324] 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид (47) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 29, с использованием 4-фторанилина вместо 3,4-дифторанилина и с использованием гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-*N*-метилциклобутан-1-карбоксиамида вместо хлорида 3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-аминия.

Пример 48: (*R*)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-*N*-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-

карбоксамид (48).



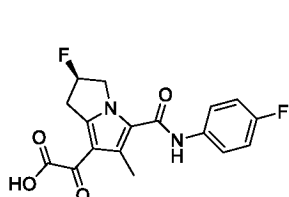
Стадия 1



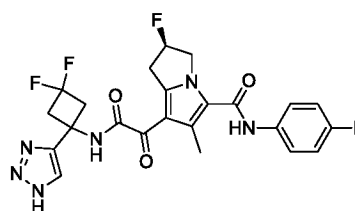
Стадия 2

3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (*R*)-7-(2-этокс-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилат

этил-(*R*)-2-(2-фтор-5-((4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетат



Стадия 3



(*R*)-2-(2-фтор-5-((4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусная кислота

(*R*)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-*N*-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид

[0325] Стадия 1 Суспензию 4-фторанилина (98 мг, 0,88 ммоль) и 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (*R*)-7-(2-этокс-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилата (0,12 г, 0,29 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывали 2,6-лутидином (0,14 мл, 1,2 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем нагревали в течение ночи при 80 °С. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением этил-(*R*)-2-(2-фтор-5-((4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетата.

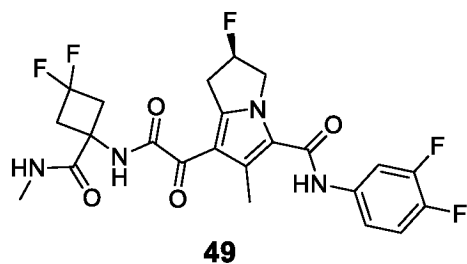
LCMS-ESI⁺ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₉H₁₈F₂N₂O₄: 377,1; обнаружено: 377,2

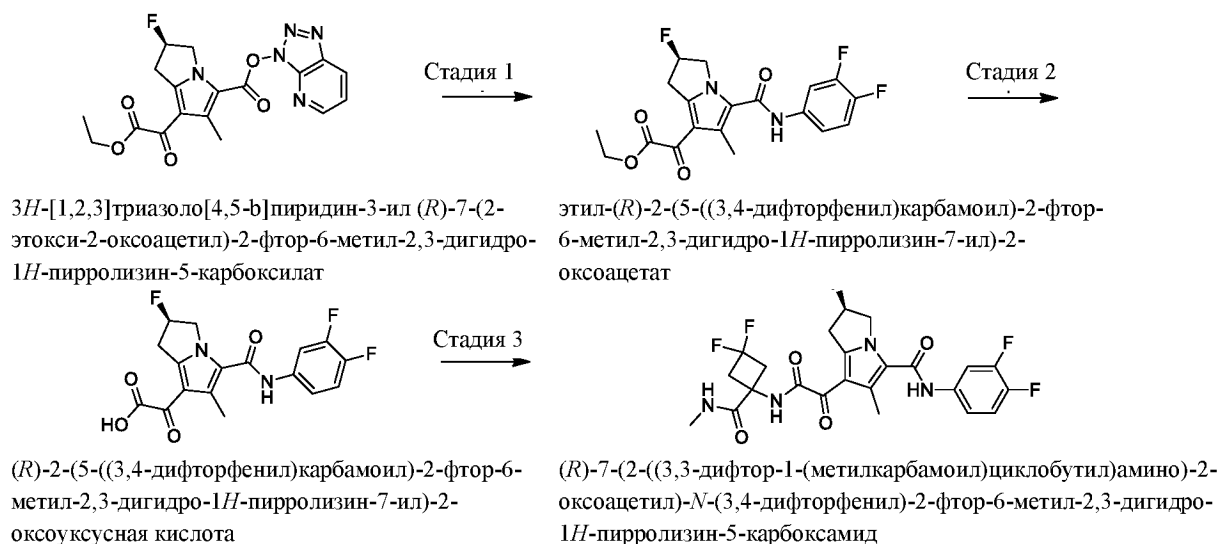
[0326] Стадия 2 Раствор этил-(*R*)-2-(2-фтор-5-((4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетата (83 мг, 0,22 ммоль) в тетрагидрофуране/воде (1:1, 6 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (11 мг, 0,27 ммоль). Когда реакция считалась завершенной по результатам ЖХ/МС

анализа, реакционную смесь подкисляли 20 % водной серной кислотой. Подкисленную смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением (*R*)-2-(2-фтор-5-((4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты. LCMS-ESI+ (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₇H₁₅F₂N₂O₄: 349,1; обнаружено: 349,1

[0327] Стадия 3 Смесь 3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин (52 мг, 0,30 ммоль) и (*R*)-2-(2-фтор-5-((4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (76 мг, 0,22 ммоль) разбавляли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и обрабатывали последовательно *N,N*-диизопропилэтиламином (0,30 мл, 1,7 ммоль) и HATU (0,24 г, 0,64 ммоль). Через 30 минут смесь разбавляли метанолом (~ 3 мл), обрабатывали 10 каплями пиперидина и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (10 – 80 % ацетонитрила в воде, 0,1% ТФУ буфер) с получением (*R*)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-*N*-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида (**48**).

Пример 49: (*R*)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3,4-дифторфенил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида (**49**).





[0328] Стадия 1 Суспензию 3,4-дифторанилина (0,11 мл, 1,1 ммоль) и 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (*R*)-7-(2-этоксид-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилата (0,14 г, 0,35 ммоль) в дихлорметане (5 мл) обрабатывали 2,6-лутидином (0,16 мл, 1,4 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и затем нагревали в течение ночи при 80 °С. Смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением этил-(*R*)-2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетата. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₉H₁₈F₃N₂O₄: 395,1; обнаружено: 395,2

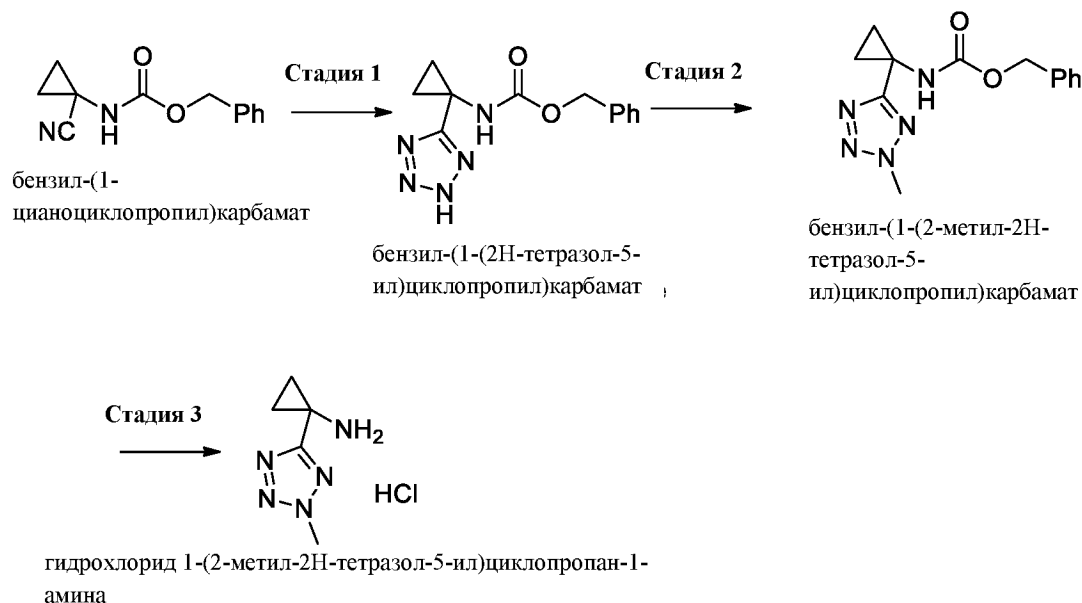
[0329] Стадия 2 Раствор этил-(*R*)-2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетата (0,14 г, 0,35 ммоль) в тетрагидрофуране/воде (5:2, 7 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (30 мг, 0,72 ммоль). Когда реакция считалась завершенной по результатам ЖХ/МС анализа, реакционную смесь подкисляли 20 % водной серной кислотой. Подкисленную смесь экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные экстракты промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением (*R*)-2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₇H₁₄F₃N₂O₄: 367,1; обнаружено: 367,1

[0330] Стадия 3 Смесь 1-амино-3,3-дифтор-*N*-метилциклобутан-1-карбоксамид (100 мг, 0,50 ммоль) и (*R*)-2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-2-фтор-6-метил-2,3-

дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (125 мг, 0,34 ммоль) разбавляли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и обрабатывали последовательно *N,N*-диизопропилэтиламино (0,30 мл, 1,7 ммоль) и НАТУ (0,26 г, 0,68 ммоль). Смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали последовательно 10 % водной соляной кислотой, водой, и смесью 1:1 насыщенных водных растворов гидрокарбоната натрия и хлорида натрия. Органические вещества сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (15 – 90 % ацетонитрила в воде, 0,1% ТФУ буфер) с получением (*R*)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3,4-дифторфенил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид (49).

[0331] гидрохлорид

1-(2-Метил-2Н-тетразол-5-ил)циклопропан-1-амин

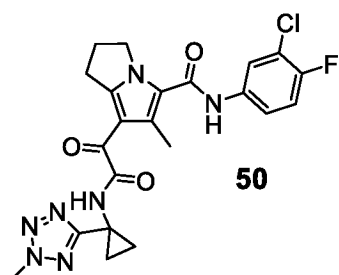


[0332] Стадия 1. Интенсивно перемешиваемую смесь бензил-(1-цианоциклопропил)карбамата (1,92 г, 8,89 ммоль), азида натрия (870 мг, 13 ммоль) и хлорида аммония (710 мг, 13 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) нагревали до 110 °С на песчаной бане. Через 16 ч полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100%

ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением бензил-(1-(2Н-тетразол-5-ил)циклопропил)карбамата.

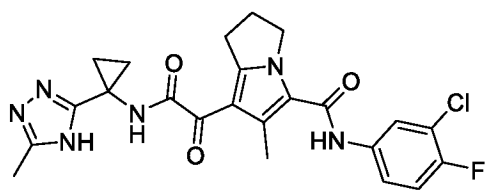
[0333] Стадии 2–3. Раствор диазометилтриметилсилана (2,0 М в гексанах, 5,1 мл, 10 ммоль) добавляли через шприц в течение 5 мин в перемешиваемый раствор бензил-(1-(2Н-тетразол-5-ил)циклопропил)карбамата (2,20 г, 8,49 ммоль) в толуоле (70 мл) и метаноле (20 мл) при комнатной температуре. Через 20 мин уксусную кислоту добавляли по каплям через шприц до прекращения выделения газа и желтый цвет реакционной смеси рассеялся. Остаток растворяли в этаноле (70 мл), добавляли палладий на активированном угле (10% мас./мас., 2 г, 2 ммоль) и полученную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре. Через 2 мин полученную смесь помещали под давление 1 атм газообразного водорода. Через 90 мин реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрационный осадок экстрагировали этилацетатом (80 мл). Раствор хлористого водорода (4 М в 1,4-диоксане, 3,0 мл) добавляли через шприц к фильтрату и полученную смесь интенсивно вращали в течение 1 мин и затем концентрировали при пониженном давлении с получением гидрохлорида 1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)циклопропан-1-аминa.

[0334] Пример 50. N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида



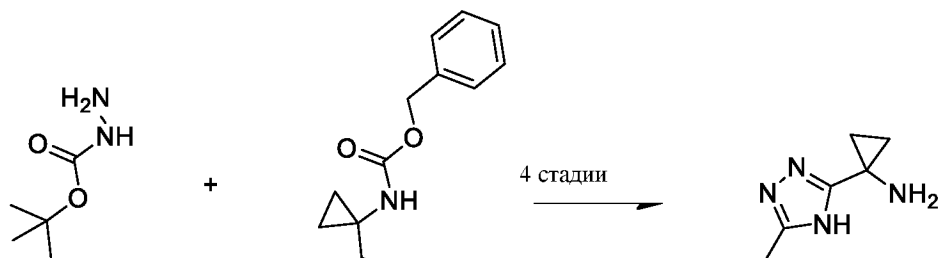
N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида (**50**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 2**, с использованием смеси гидрохлорида 1-(2-метил-2Н-тетразол-5-ил)циклопропан-1-аминa и гидрохлорида 1-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил)циклопропан-1-аминa вместо (*R*)-трифторизопропиламина.

[0335] Пример 51. N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида



51

1-(((бензилокси)карбонил)амино)циклопропан-1-карбоновая кислота



трет-бутил-гидразинкарбоксилат

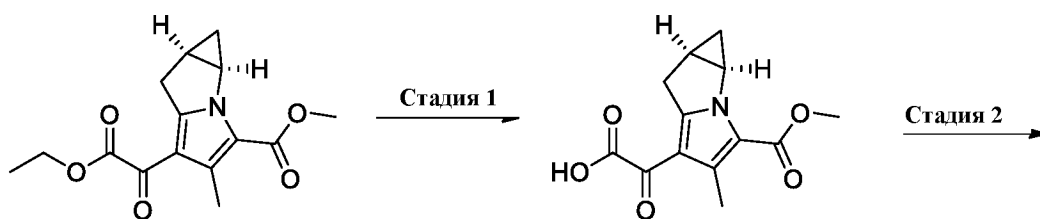
4 стадии

1-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)циклопропан-1-амин

1-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)циклопропан-1-амин синтезировали из трет-бутил-гидразинкарбоксилата и 1-(((бензилокси)карбонил)амино)циклопропан-1-карбоновой кислоты за 4 стадии с последующей процедурой, описанной в WO 2009070485A1.

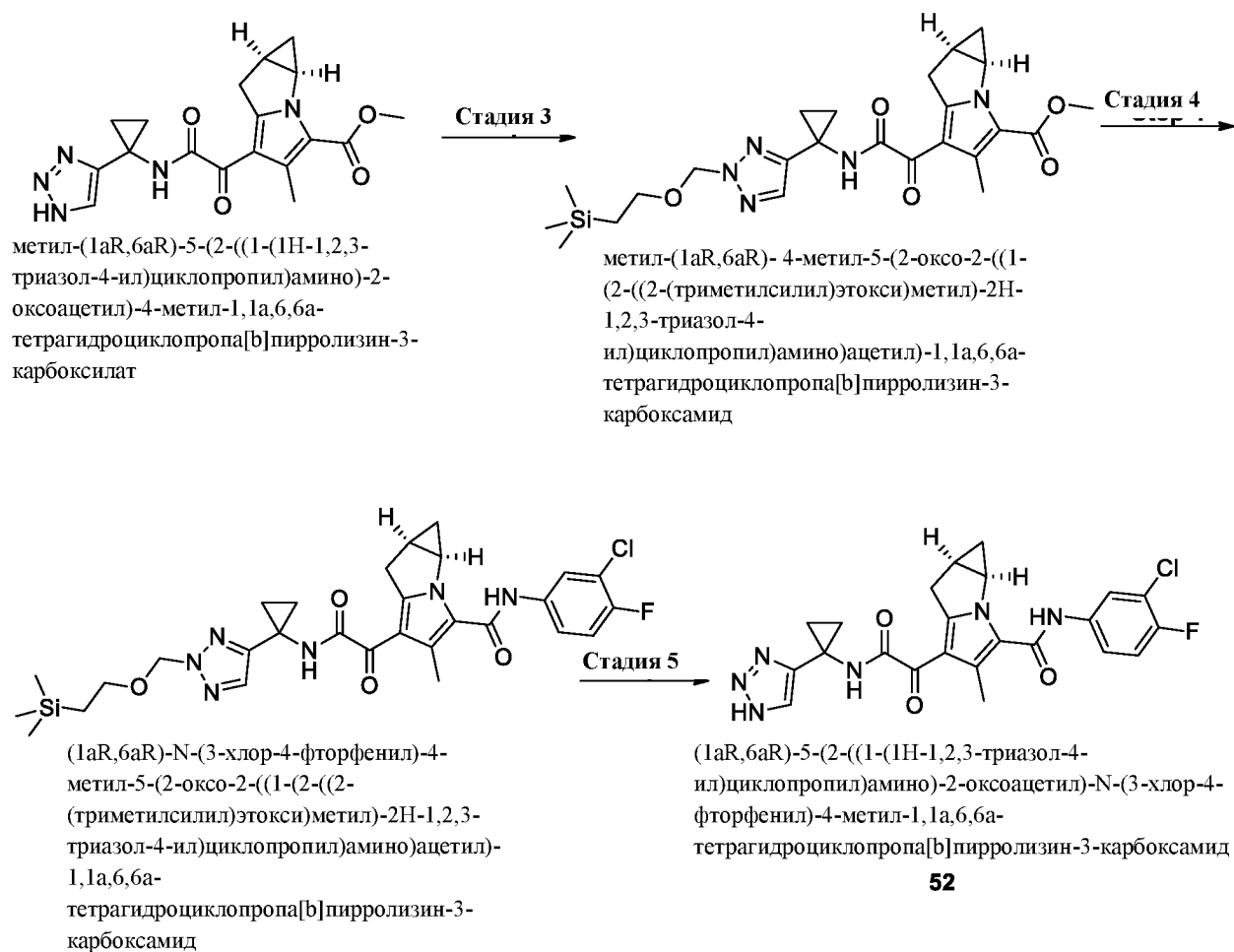
N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (51) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 6 Стадия 6, с использованием 1-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)циклопропан-1-амин вместо 1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин дихлористоводородной кислоты.

Пример 52 (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



метил-(1aR,6aR)-5-(2-этоксид-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилат

2-(1aR,6aR)-3-(метоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусная кислота



[0336] Стадия 1 и 2 Метил-(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-

ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-

тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилат синтезировали способом,

аналогичным способу Примера 54, стадия 4, с использованием гидрохлорида 1-(1H-

1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амин вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-

метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,77

(s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,43 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,56 - 3,39 (m, 1H), 3,23 (d, J =

18,9 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,49 (s, 2H), 1,36 (s, 2H), 1,09 (s, 1H), 0,29 (s, 1H).

LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₂₀N₅O₄: 370,2; обнаружено: 370,1

[0337] Стадия 3 Смесь метил-(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-

ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-

тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата (56,5 мг, 0,153 ммоль) и

карбоната калия (42,3 мг, 0,306 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл)

перемешивали при комнатной температуре с добавлением 2-

(триметилсилил)этоксиметилхлорида (32 мкл, 0,184 ммоль). Полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (x1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (x 1) объединенные органические фракции сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах, с получением чистого основного изомера ((2-(триметилсилил)этокси)метилованного метил-(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-

тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,43 (ddt, J = 6,0, 3,8, 1,8 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 19,0, 6,9 Гц, 1H), 3,24 (dt, J = 19,1, 1,2 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 2H), 1,36 - 1,29 (m, 2H), 1,07 (dt, J = 8,6, 6,0 Гц, 1H), 0,94 - 0,86 (m, 2H), 0,28 (ddd, J = 6,4, 5,1, 2,0 Гц, 1H), -0,03 (s, 9H). LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$: 500,2; обнаружено: 500,0

[0338] Стадия 4 Раствор указанного выше чистого основного изомера ((2-(триметилсилил)этокси)метилованного метил-(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-

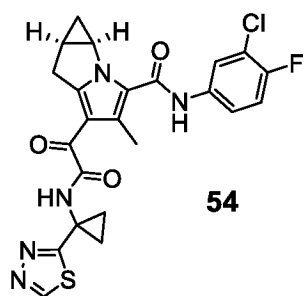
тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата (29,9 мг, 0,060 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл), метаноле (0,5 мл) и воде (1 мл) перемешивали с добавлением 1 N гидроксида лития (0,185 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником на 70 °C бане в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором, подкисляли 1 N соляной кислотой (~0,19 мл) и переносили в делительную воронку с использованием солевого раствора и этилацетата. После разделения двух фракций водную фракцию экстрагировали этилацетатом (x 1). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли с получением неочищенной (1aR,6aR)-4-метил-5-(2-оксо-2-((1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)ацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-

карбоновой кислоты. LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$: 486,2; обнаружено: 486,0

[0339] Раствор неочищенной (1aR,6aR)-4-метил-5-(2-оксо-2-((1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)ацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоновой кислоты (0,060 ммоль) и

гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (35,6 мг, 0,094 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,05 мл, 0,287 ммоль). Через 1 ч реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали водным хлоридом аммония (х 2), водным бикарбонатом натрия (х 2) и соевым раствором (х 1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (х 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток совместно выпаривали с толуолом (х 2), сушили в вакууме в течение 30 мин с получением неочищенного 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил (1aR,6aR)-4-метил-5-(2-оксо-2-((1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)ацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата. **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₈H₃₄N₉O₅Si: 604,3; обнаружено: 604,0

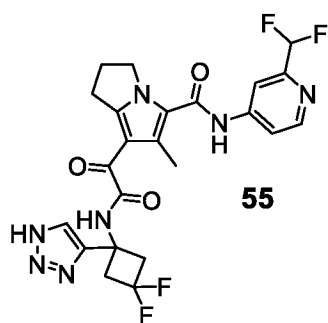
[0340] К раствору неочищенного 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил (1aR,6aR)-4-метил-5-(2-оксо-2-((1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)ацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата и 3-хлор-4-фторанилина (36 мг, 0,247 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (2 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,05 мл, 0,429 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь сохраняли герметичной и нагревали при 80 °C в течение 111,5 ч. Затем реакцию смесь концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах, с получением некоторого количества неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-6% метанолом в дихлорметане, с получением (1aR,6aR)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-метил-5-(2-оксо-2-((1-(2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)ацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид, содержащего незначительное количество примесей: ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,81 (dd, J = 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,53 - 4,41 (m, 1H), 3,67 - 3,57 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 19,0, 6,9 Гц, 1H), 3,31 - 3,16 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,06 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,38 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,10 (dt, J = 8,6, 6,0 Гц, 1H), 0,96 - 0,86 (m, 2H), 0,35 - 0,26 (m, 1H), -0,03 (s, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ -120,73 (ddd, J = 8,7,



54

(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**54**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 5**, с использованием гидробромида 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амин вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина.

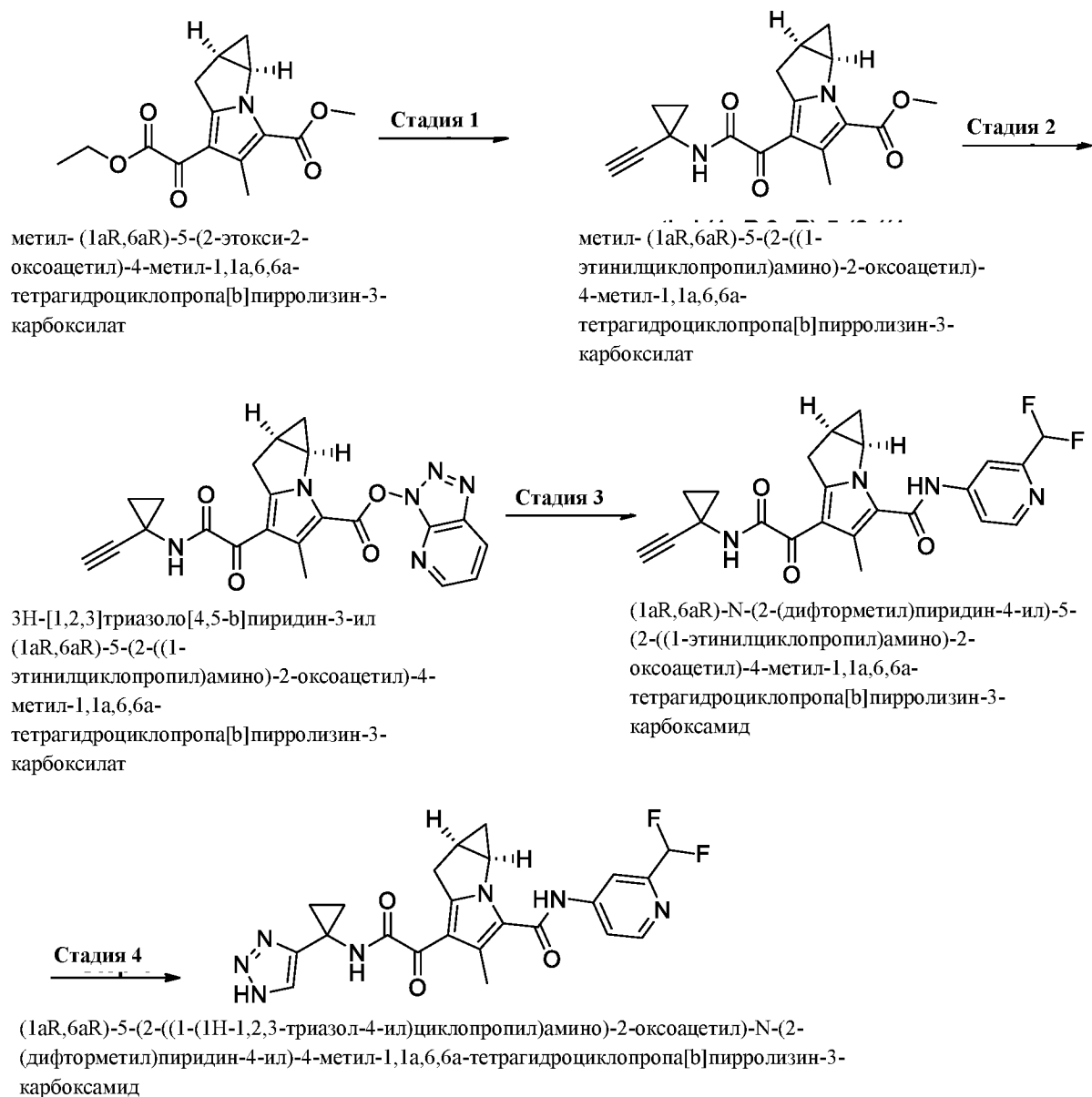
[0344] Пример 55. 7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



55

7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**55**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 2-(дифторметил)пиридин-4-амин вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0345] Пример 56 (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид.



56

[0346] Стадия 1 и 2 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-(1aR,6aR)-5-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилат синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, стадия 4 и 5, с использованием гидрохлорида 1-этинилциклопропан-1-амин вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75 (dd, $J = 4,5, 1,4$ Гц, 1H), 8,46 (dd, $J = 8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,4, 4,5$ Гц, 1H), 4,47 (tt, $J = 5,9, 1,9$ Гц, 1H), 3,68 (dd, $J = 19,4, 6,9$ Гц, 1H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,23 - 1,11 (m, 3H), 0,45 (ddd,

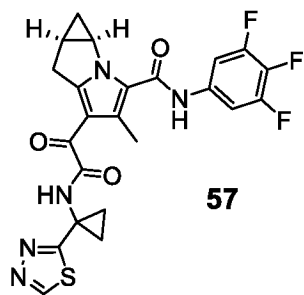
$J = 6,5, 5,2, 2,1$ Гц, 1H). **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{22}H_{19}N_6O_4$: 431,2; обнаружено: 430,9

[0347] Стадия 3 К раствору 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил (1aR,6aR)-5-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата (59,6 мг, 0,138 ммоль) и 2-(дифторметил)пиридин-4-амина (61,2 мг, 0,425 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,07 мл, 0,601 ммоль) и полученную смесь концентрировали до масла. Полученное масло нагревали на 60 °С бане в течение 4 ч, и на 100 °С бане в течение 17 ч. Реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-20% метанолом в дихлорметане, с получением (1aR,6aR)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-5-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида: 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,57 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,83 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,75 (dd, $J = 5,7, 2,0$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,63 (t, $J = 55,4$ Гц, 1H), 4,48 (dd, $J = 6,9, 5,0$ Гц, 1H), 3,58 (dd, $J = 19,2, 6,9$ Гц, 1H), 3,39 - 3,22 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 2,15 - 2,03 (m, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,20 - 1,06 (m, 3H), 0,32 (ddd, $J = 6,4, 5,1, 2,1$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ -116,58 (d, $J = 55,3$ Гц). **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{23}H_{21}F_2N_4O_3$: 439,2; обнаружено: 439,2

[0348] Стадия 4 Раствор (1aR,6aR)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-5-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида (22,2 мг, 0,051 ммоль) в N,N-диметилформамиде / метаноле (9:1 смесь, 2 мл) помещали в толстостенную пробирку, содержащую иодид меди (1,4 мг, 7,351 мкмоль) и азидотриметилсилан (30 мг, 0,260 ммоль) добавляли к смеси. Полученную пробирку сохраняли герметичной и смесь перемешивали на 100 °С бане в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой (x 2). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (x 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-14% метанолом в дихлорметане, с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-90% ацетонитрилом (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA), с получением (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-

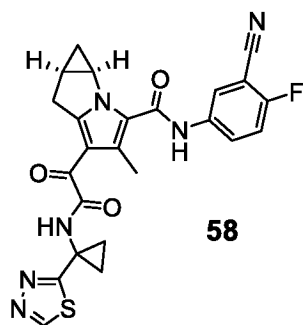
(дифторметил)пиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида.

[0349] **Пример 57.** (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида



(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида (**57**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 38**, с использованием гидробромида 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина.

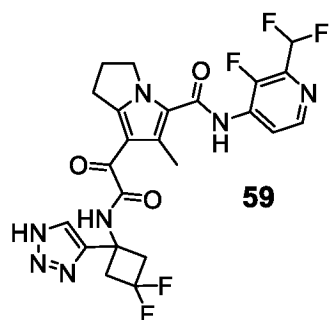
[0350] **Пример 58.** (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида (**58**)



(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида (**58**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 30**, с использованием гидробромида 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина.

[0351] **Пример 59.** 7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-

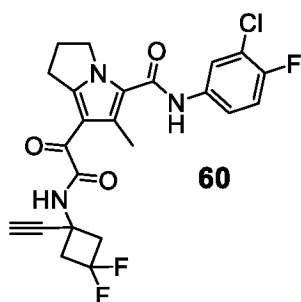
пирролизин-5-карбоксамид



7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**59**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-амина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

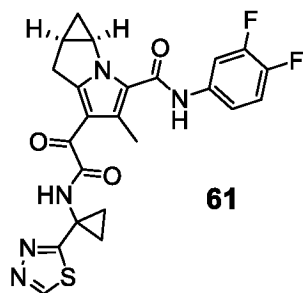
[0352] Пример 60.

N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**60**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием трифторметансульфоната 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амина.

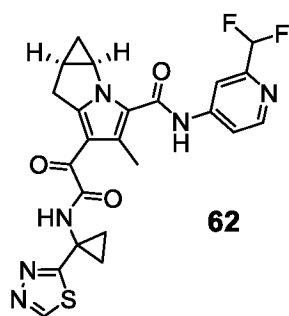
[0353] Пример 61. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



61

(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**61**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 42**, с использованием гидробромида 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина.

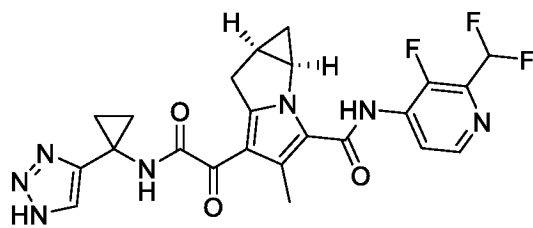
[0354] Пример 62. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



62

(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**62**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 56**, с использованием гидробромида 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина.

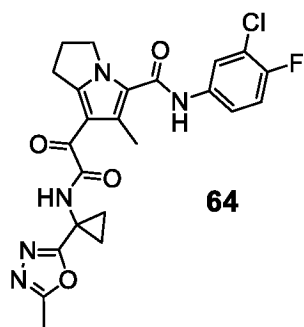
[0355] Пример 63 (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**63**)



63

(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**63**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 56**, с использованием 2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-амин вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амин.

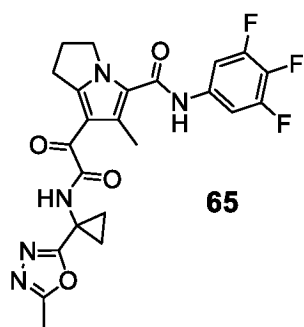
[0356] **Пример 64.** N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



64

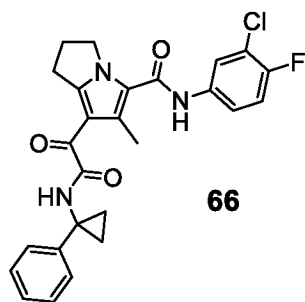
N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**64**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 2**, с использованием 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропан-1-амин вместо R-трифторизопропиламина.

[0357] **Пример 65.** 6-метил-7-(2-((1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



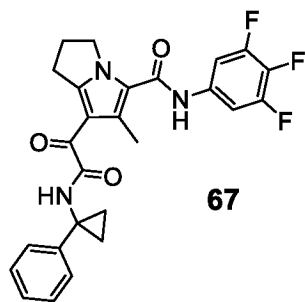
6-метил-7-(2-((1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**65**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 64**, с использованием 3,4,5-трифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0358] **Пример 66.** N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1-фенилциклопропил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1-фенилциклопропил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**66**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 2**, с использованием 1-фенилциклопропан-1-амина вместо R-трифторизопропиламина.

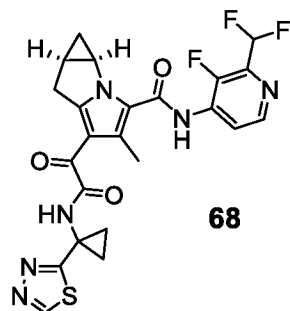
[0359] **Пример 67.** 6-метил-7-(2-оксо-2-((1-фенилциклопропил)амино)ацетил)-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



6-метил-7-(2-оксо-2-((1-фенилциклопропил)амино)ацетил)-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**67**) синтезировали способом,

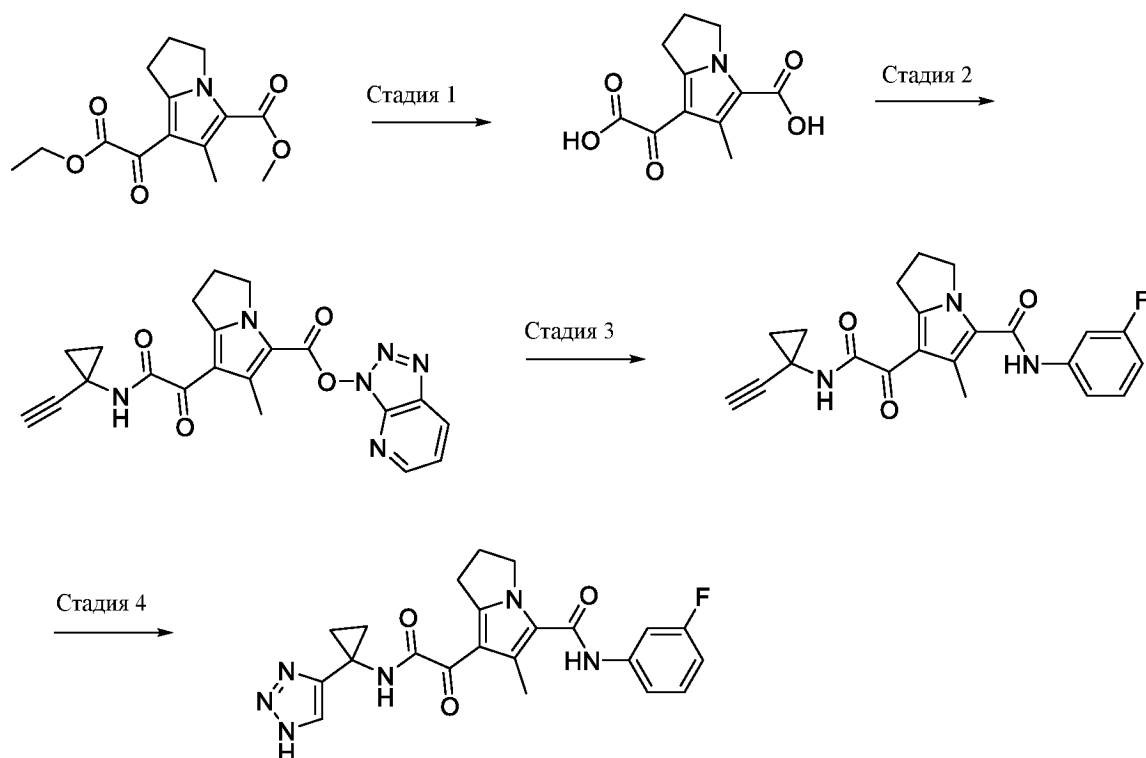
аналогичным способу **Примера 66**, с использованием 3,4,5-трифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0360] Пример 68. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**68**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 63**, с использованием гидробромида 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина.

[0361] Пример 69. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**69**)



[0362] Стадия 1: Гидроксид лития (1N, 12,9 мл, 12,9 ммоль) добавляли к раствору метил-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилата (1,2 г, 4,29 ммоль) в метаноле. Смесь нагревали и все вещества растворились. Раствор нагревали при 60 °С в течение 8ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и большую часть метанола удаляли при пониженном давлении. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Водную фазу подкисляли соляной кислотой (1N, 14 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные кислые экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток совместно выпаривали этилацетатом (2 x 20 мл) и подвергали условиям высокого вакуума в течение 2ч, с получением 7-(карбоксикарбонил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,40 (p, J = 7,5 Гц, 2H).

[0363] Стадия 2: N,N-диизопропилэтиламин (1,83 мл, 10,5 ммоль) добавляли к суспензии 7-(карбоксикарбонил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоновой кислоты (500 мг, 2,11 ммоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (1,76 г, 4,64 ммоль) в дихлорметане. Через 2 мин добавляли 2,2,2-трифторацетат 1-этинилциклопропан-1-амин (617 мг, 3,16 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и

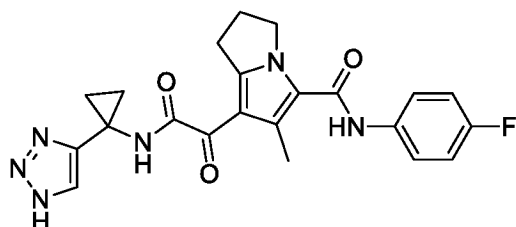
промывали водой (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (3 x 20 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (3 x 20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток подвергали флэш-хроматографии (0 - 100% этилацетат/гексаны). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении, с получением 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-7-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,37 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 4,5, 1,3 Гц, 1H), 8,73 (dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 4,35 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,08 (s, 1H), 3,07 – 3,00 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 1,21 – 1,11 (m, 2H), 1,10 – 0,99 (m, 2H).

[0364] Стадия 3: 2,6-Лутидин (55,5 мкл, 0,4785 ммоль) 3-фторанилин (34,5 мкл, 0,358 ммоль) и 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил 7-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилат (50 мг, 0,119 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл). Основную часть дихлорметана удаляли при пониженном давлении. Масло нагревали в чистом виде при 100 °C в течение 18ч с образованием твердого вещества. Добавляли дихлорметан (3 мл) и смесь перемешивали до гомогенного состояния. Твердое вещество выделяли путем фильтрования и подвергали условиям высокого вакуума в течение 30 минут с получением 7-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,36 (dt, J = 22,9, 8,1 Гц, 2H), 6,89 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,04 (s, 1H), 2,92 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,41 (s, 5H), 1,19 – 1,11 (m, 2H), 1,07 – 0,97 (m, 2H).

[0365] Стадия 4: Азидометилпивалат (15,2 мкл, 0,0995 ммоль) добавляли к смеси 7-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (35,6 мг, 0,0905 ммоль) тиофен-2-карбоксилата меди (I) (3,45 мг, 0,00181 ммоль) в метаноле 2 мл) и диметилформамида (1 мл). Через 30 мин добавляли гидроксид натрия (1N, 136 мкл, 0,136 ммоль). Через 15 мин реакционную смесь нейтрализовали соляной кислотой (1N, 136 мкл, 0,00181 ммоль). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в N,N-диметилформамиде. Мутный раствор фильтровали через шприц и подвергали препаративной ВЭЖХ (элюент: 0,1 % трифторуксусная кислота в воде / 0,1 %

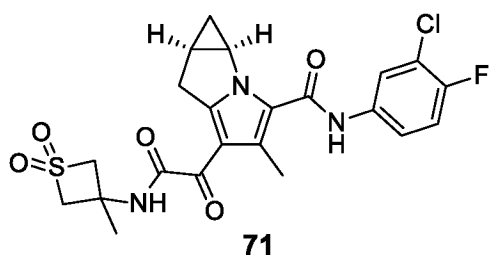
трифторуксусная кислота в ацетонитриле). Фракции, содержащие продукт, объединяли и подвергали лиофилизации с получением 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 6,89 (td, J = 8,5, 8,1, 2,2 Гц, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 – 2,34 (m, 2H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,20 (t, J = 3,2 Гц, 2H).

[0366] Пример 70. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (70)



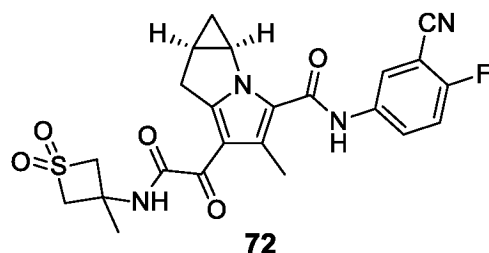
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 4-фторанилина вместо 3-фторанилина.

[0367] Пример 71. (1aR,6aR)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-метил-5-(2-((3-метил-1,1-диоксидотетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



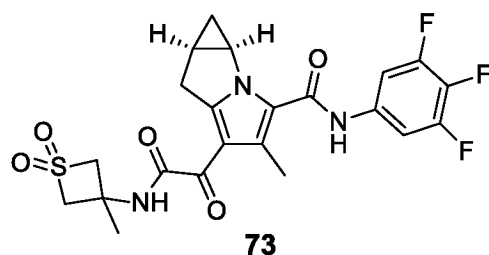
(1aR,6aR)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-4-метил-5-(2-((3-метил-1,1-диоксидотетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (71) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 5**, с использованием 3-амино-3-метилтетан-1,1-диооксида вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина.

[0368] Пример 72. (1aR,6aR)-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-метил-5-(2-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



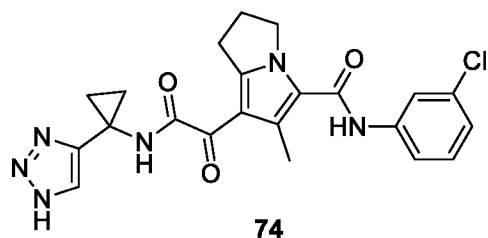
(1aR,6aR)-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-метил-5-(2-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (72) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием гидробромида 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина и 5-амино-2-фторбензонитрил вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0369] Пример 73. (1aR,6aR)-4-метил-5-(2-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4,5-трифторфенил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



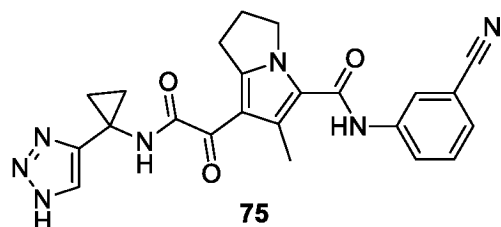
(1aR,6aR)-4-метил-5-(2-((3-метил-1,1-диоксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4,5-трифторфенил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (73) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 5, с использованием гидробромида 1-(1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропан-1-амина вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина и 3,4,5-трифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0370] Пример 74. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлорфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



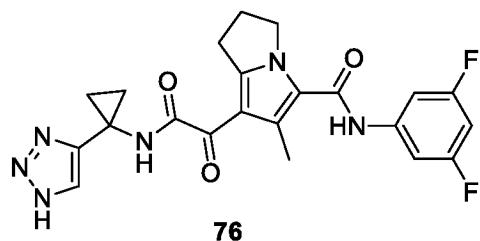
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлорфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 26**, с использованием 3-хлоранилин вместо 3-фторанилин.

[0371] Пример 75. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-цианофенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-цианофенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 3-цианоанилина вместо 3-фторанилина.

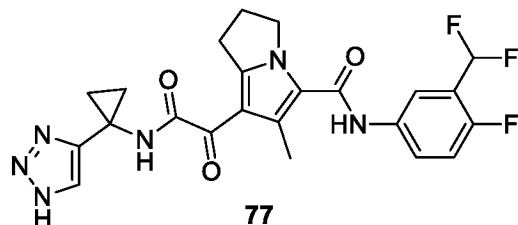
[0372] Пример 76. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,5-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,5-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали

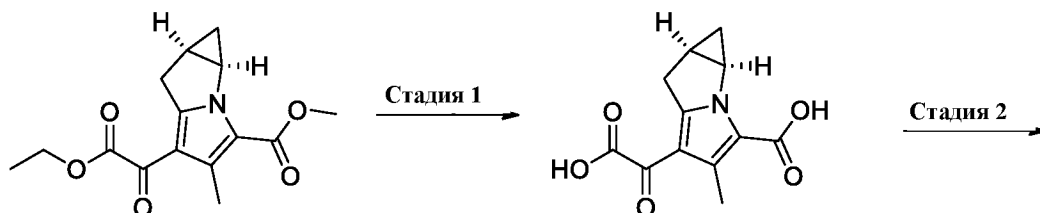
способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 3,5-дифторанилина вместо 3-фторанилина.

[0373] Пример 77. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



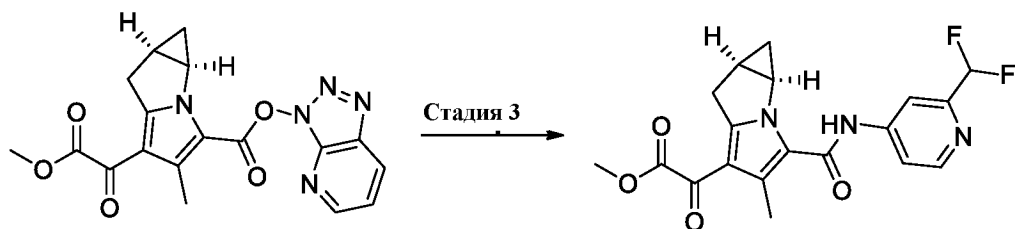
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3-фторанилина.

[0374] Пример 78. (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



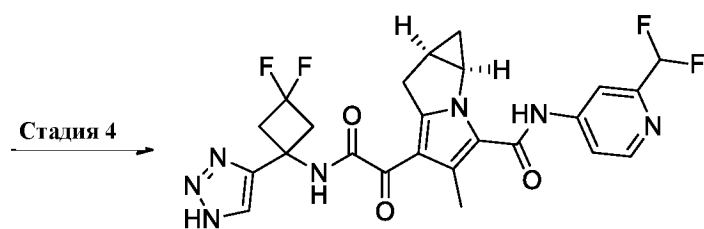
метил-(1aR,6aR)-5-(2-этоксид-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилат

(1aR,6aR)-5-(карбоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоновая кислота



3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-(1aR,6aR)-5-(2-метоксид-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилат

метил-2-((1aR,6aR)-3-((2-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетат



(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(диформетил)пиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид

78

[0375] Стадия 1 Раствор метил-(1aR,6aR)-5-(2-этоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата (2730 мг, 9,372 ммоль) перемешивали в тетрагидрофуране (20 мл), метаноле (20 мл) и 1 N гидроксиде лития (28 мл) и полученный раствор перемешивали при 60 °C в течение 8 часов. Затем реакционную смесь концентрировали с удалением большей части органических растворителей, оставшийся раствор разбавляли водой (~30 мл) и промывали диэтиловым эфиром (x 1), подкисляли 1 N соляной кислотой (~28 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (x 1). Водную фракцию насыщали NaCl и экстрагировали этилацетатом (x 1). Затем органические фракции промывали солевым раствором (x 1), две органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и сушили в вакууме в течение ночи с получением (1aR,6aR)-5-(карбоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоновой кислоты. **LCMS-ESI+** (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₁₂NO₅: 250,1; обнаружено: 249,9

[0376] Стадия 2 (1aR,6aR)-5-(карбоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоновую кислоту (201,3 мг, 0,808 ммоль) и гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (839,7 мг, 2,209 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (4 мл) и метаноле (0,4 мл) с последующим добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,98 мл, 5,626 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом (~40 мл) и промывали 5% раствором LiCl (x 2). Затем водные фракции экстрагировали этилацетатом (x 1), органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах, с получением 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-

(1aR,6aR)-5-(2-метокси-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75 (dd, J = 4,5, 1,4 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 4,5 Гц, 1H), 4,47 (ddt, J = 7,8, 5,9, 1,9 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,34 (dd, J = 18,8, 6,9 Гц, 1H), 3,21 - 3,11 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,20 (dt, J = 8,7, 6,1 Гц, 1H), 0,51 (ddd, J = 6,7, 5,1, 2,1 Гц, 1H). **LCMS-ESI+** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_5$: 382,1; обнаружено: 381,8

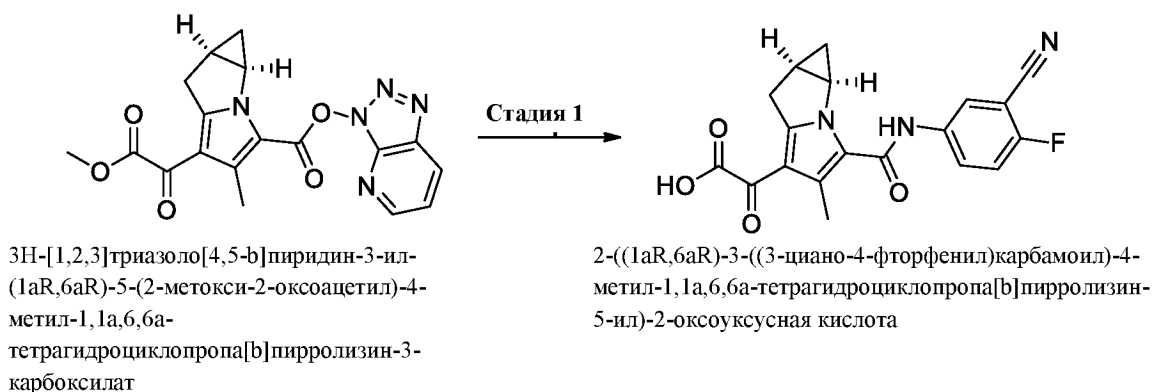
[0377] Стадия 3 К раствору 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-(1aR,6aR)-5-(2-метокси-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата (51,3 мг, 0,135 ммоль) и 2-(дифторметил)пиридин-4-амин (63,1 мг, 0,438 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,07 мл, 0,601 ммоль) и полученную смесь концентрировали до масла. Полученное масло нагревали на 100 °С бане в течение 21,5 ч. Смолу растворяли в дихлорметане и растворимое вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-100% этилацетатом в гексанах, с последующим использованием другой колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-7% метанолом в дихлорметане, с получением метил-2-((1aR,6aR)-3-((2-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетата: ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,56 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,93 - 7,80 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 5,6, 2,3 Гц, 1H), 6,62 (t, J = 55,4 Гц, 1H), 4,49 (tt, J = 6,0, 1,9 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,23 (dd, J = 18,3, 6,8 Гц, 1H), 3,04 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 2,62 (d, J = 3,0 Гц, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,18 (dt, J = 8,8, 6,2 Гц, 1H), 0,40 (qd, J = 6,1, 4,9, 2,3 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ -116,61 (d, J = 55,7 Гц). **LCMS-ESI+** (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$: 390,1; обнаружено: 390,1

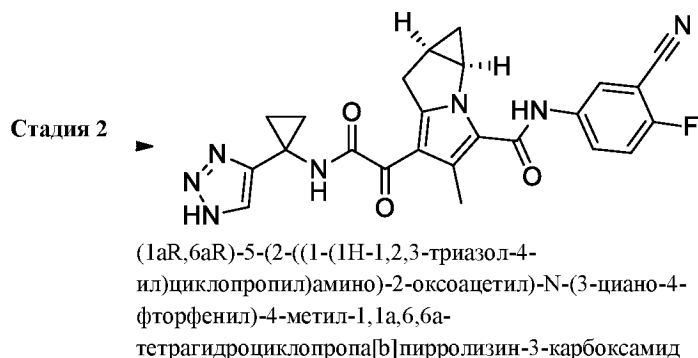
[0378] Стадия 4 Раствор метил-2-((1aR,6aR)-3-((2-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетата (18,1 мг, 46,49 мкмоль) в тетрагидрофуране (0,3 мл), метаноле (0,3 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением 1 N гидроксида лития (0,1 мл). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали с удалением большей части органического растворителя, разбавляли водой, подкисляли 1 N соляной кислотой и продукт экстрагировали этилацетатом (x 2). Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и сушили в вакууме с получением неочищенной 2-((1aR,6aR)-3-((2-

(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты. LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₈H₁₆N₃O₄: 376,1; обнаружено: 376,1

[0379] Раствор неочищенной 2-((1aR,6aR)-3-((2-(дифторметил)пиридин-4-ил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты, 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин (12,1 мг, 69,48 мкмоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (46,80 мг, 123,1 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,06 мл, 344,5 мкмоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали вод. хлоридом аммония (x 2), вод. бикарбонатом натрия (x 2) и солевым раствором (x 1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (x 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-90% ацетонитрилом (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA), с получением (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)пиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид.

[0380] Пример 79. (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид





79

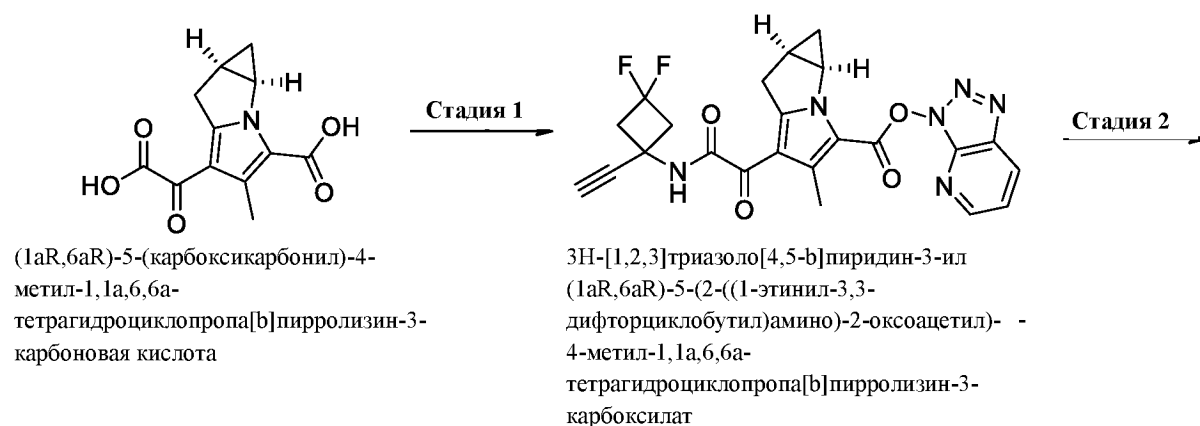
[0381] Стадия 1 К раствору 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-(1aR,6aR)-5-(2-метокси-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата (138,7 мг, 0,364 ммоль) и 5-амино-2-фторбензонитрила (153,8 мг, 1,130 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,17 мл, 1,460 ммоль) и полученную смесь концентрировали до масла. Полученное масло нагревали на 70 °С бане в течение 20 часов. Затем остаток растворяли в N,N-диметилформамиде, продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-90% ацетонитрилом (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA), с получением метил-2-((1aR,6aR)-3-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетата: ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 7,89 (ddd, J = 9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,30 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (dd, J = 18,2, 6,8 Гц, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,15 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 1,11 (dt, J = 8,7, 6,0 Гц, 1H), 0,39 - 0,29 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ -115,79 - -115,91 (m). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₀H₁₇N₃O₄: 382,1; обнаружено: 382,1

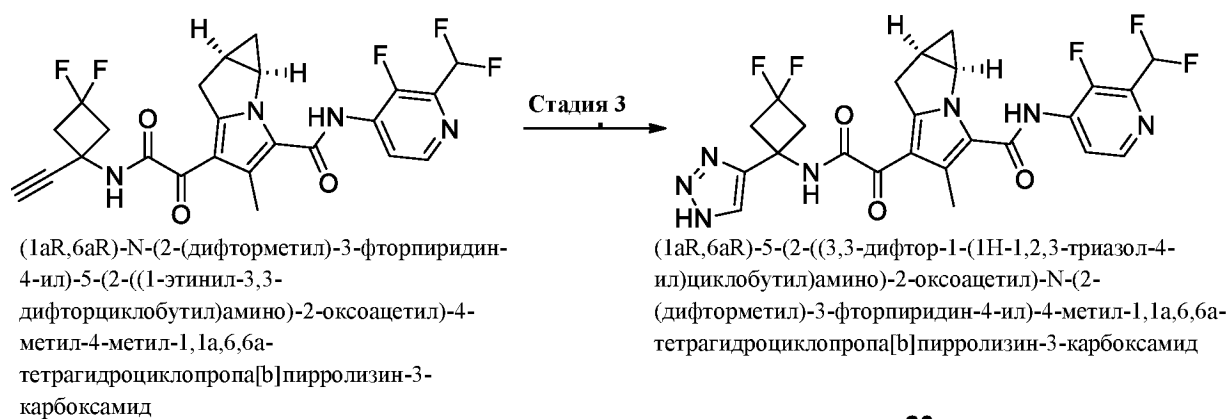
[0382] Стадия 2 Раствор метил-2-((1aR,6aR)-3-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетата (105,9 мг, 277,7 мкмоль) в тетрагидрофуране (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением 1 N гидроксид лития (0,56 мл). Через 30 мин реакционную смесь концентрировали с удалением большей части органического растворителя, разбавляли водой, подкисляли 1 N соляной кислотой и продукт экстрагировали этилацетатом (x 3). Объединенные экстракты сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и сушили в вакууме с получением неочищенной 2-((1aR,6aR)-3-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты. LCMS-ESI+

(m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{15}FN_3O_4$: 368,1; обнаружено: 368,1

[0383] Раствор неочищенной 2-((1aR,6aR)-3-((3-циано-4-фторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты (18,02 мг, 49,06 мкмоль), 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин (7,49 мг, 60,33 мкмоль) и гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (42,57 мг, 111,97 мкмоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре с добавлением N,N-диизопропилэтиламина (0,07 мл, 401,9 мкмоль). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали вод. хлоридом аммония (x 2), вод. бикарбонатом натрия (x 2) и соевым раствором (x 1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (x 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10u C18 110A, AXI; 250 x 21,2 мм), элюируя 10-90% ацетонитрилом (0,1% TFA) в воде (0,1% TFA), с получением (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида.

[0384] Пример 80. (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида (80)





80

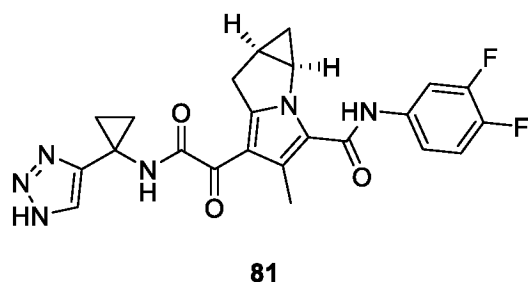
[0385] Стадия 1 Раствор бензил-(1-этинил-3,3-дифторциклобутил)карбамата (291,4 мг, 1,099 ммоль) и анизола (0,36 мл, 3,312 ммоль) в дихлорметане (4 мл) перемешивали на 0 °С бане с добавлением трифторметансульфоновой кислоты (0,2 мл, 2,260 ммоль). Через 2 мин смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,25 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (~40 мл) и промывали смесью эфира и гексанов (1:3, 40 мл x 1). Полученную водную фракцию концентрировали с использованием ротационного испарителя и остаток совместно выпаривали с толуолом (x 2), сушили в вакууме в течение ночи, с получением смеси 1:2 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-амина и трифторметансульфоновой кислоты.

Смесь, полученную выше, 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксид (844,3 мг, 2,221 ммоль) и (1aR,6aR)-5-(карбоксихарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоновую кислоту (230 мг, 0,923 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и перемешивали при 0 °С с добавлением N,N-диизопропилэтиламина (1,6 мл, 9,185 ммоль). Через 1 ч при 0 °С реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали 10% водн. лимонной кислотой (x 2), водн. бикарбонатом натрия (x 2) и соевым раствором (x 1). После экстрагирования водн. фракций этилацетатом (x 1) органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя 0-90 % этилацетатом в гексанах, с получением 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил (1aR,6aR)-5-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата: ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,76 (dd, J = 4,5, 1,4 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 1H), 4,48 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 19,3, 6,9 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 19,2 Гц, 1H), 3,20 (h, J = 13,5, 12,9 Гц, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,53 (s, 1H), 2,14 (p, J = 6,2

Гц, 1H), 1,17 (dt, J = 8,6, 6,1 Гц, 1H), 0,54 - 0,39 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, Хлороформ-d) δ -88,08 - -89,18 (m, 1F), -91,67 (dp, J = 200,1, 11,6 Гц, 1F). LCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₃H₁₉F₂N₆O₄: 481,1; обнаружено: 480,9

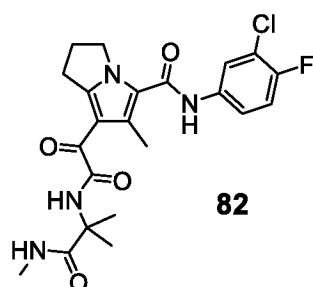
[0386] Стадия 2-3 (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид синтезировали из 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил-(1aR,6aR)-5-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксилата способом, аналогичным способу Примера 56, с использованием 2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-амин вместо 2-(дифторметил)пиридин-4-амин.

[0387] Пример 81 (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



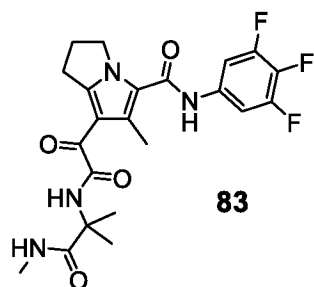
(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**81**) синтезировали способом, аналогичным способу Примера 79, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила.

[0388] Пример 82. N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**82**)



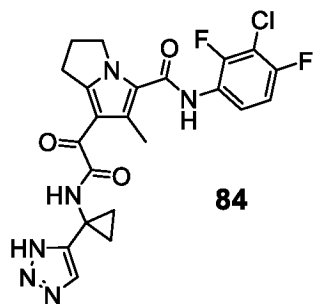
N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид **(82)** синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 2**, с использованием гидрохлорида 2-амино-N,2-диметилпропанамида вместо R-трифторизопропиламина.

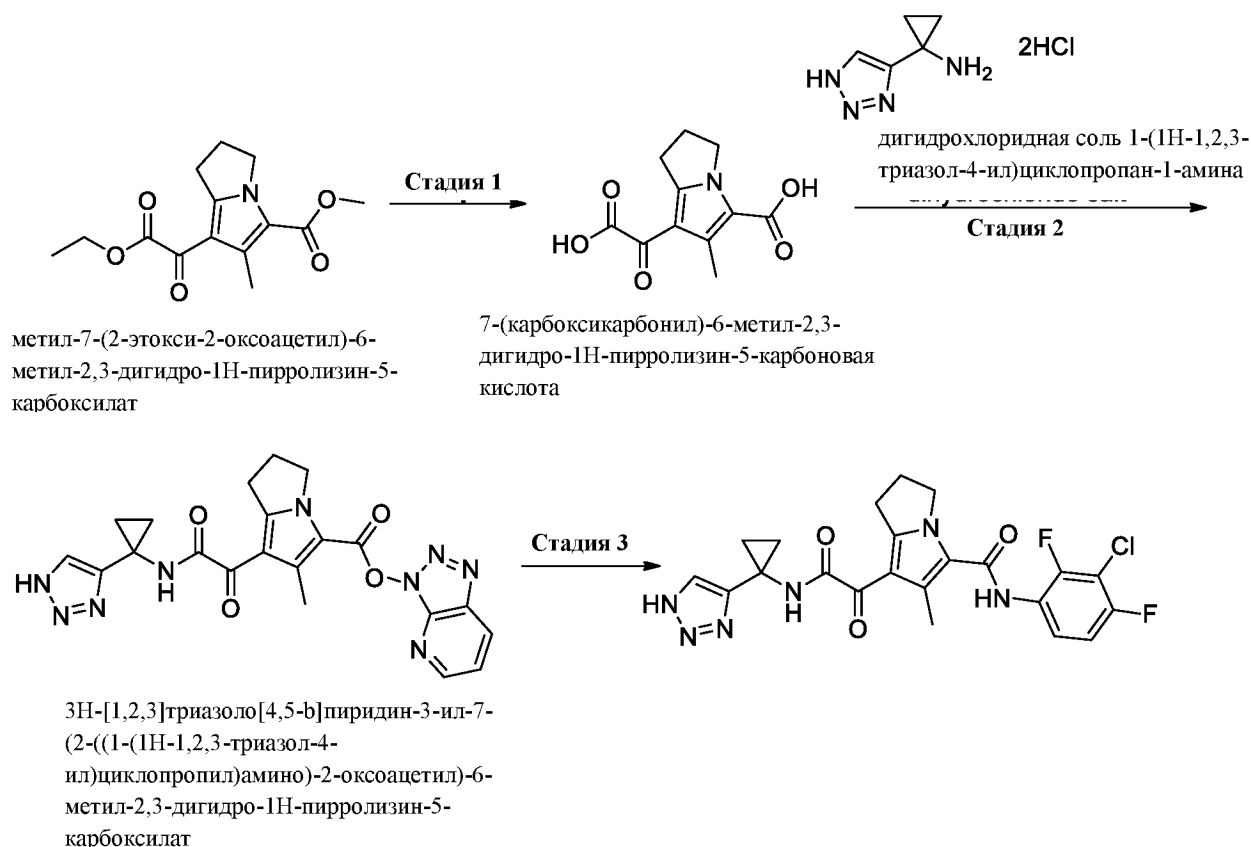
[0389] Пример 83. 6-метил-7-(2-((2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид



6-метил-7-(2-((2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид **(83)** синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 82**, с использованием 3,4,5-трифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0390] Пример 84. 7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид





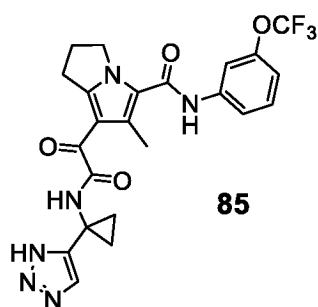
[0391] Стадия 1. К раствору метил-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксилата (3,10 г, 11,1 ммоль) в метаноле (24 мл) добавляли 1 М гидроксид лития (33,3 мл). Затем полученную смесь перемешивали при 65 °С в течение 3 ч, раствор концентрировали с удалением органических растворителей и оставшийся водный раствор разбавляли водой, подкисляли и затем продукт экстрагировали этилацетатом. Экстракты сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли с получением 7-(карбоксикарбонил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоновой кислоты.

[0392] Стадия 2. Раствор 7-(карбоксикарбонил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоновой кислоты (107 мг, 0,45 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (58 мг, 0,45 ммоль), гексафторфосфата 1-[бис(диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (360 мг, 0,95 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали с добавлением дигидрохлорида 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амина (89 мг, 0,459 ммоль) в виде раствора в N,N-диметилформамиде (0,5 мл). Через 4 ч реакционную смесь обрабатывали пиперидином (0,2 мл), разбавленном этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, насыщенным бикарбонатом натрия (x 2) и соевым раствором (x 1). Затем водные фракции

экстрагировали этилацетатом (х 1), органические фракции объединяли, сушили над сульфатом магния. После фильтрования растворитель удаляли при пониженном давлении с получением продукта, который переносили далее в неочищенном виде, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксилата: **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₁H₂₀N₉O₄: 462,16; обнаружено: 461,9.

[0393] Стадия 3. К раствору 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксилата (104 мг, 0,23 ммоль) и 3-хлор-2,4-дифторанилина (74 мг, 0,45 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,1 мл, 0,86 ммоль) и полученную смесь концентрировали до масла. Полученное масло нагревали на 80 °С бане в течение 3 ч. Остаток растворяли в дихлорметане и нерастворимое вещество отфильтровывали. После концентрирования фильтрата остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением 7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида.

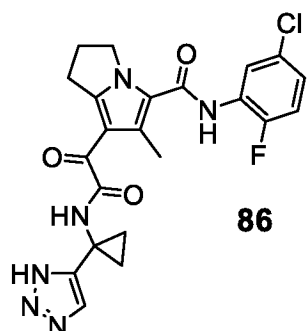
[0394] Пример 85. 7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-*N*-(3-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид



7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-*N*-(3-(трифторметокси)фенил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид **(85)**
синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 84**, с использованием 3-(трифторметокси)анилина вместо 3-хлор-2,4-дифторанилина.

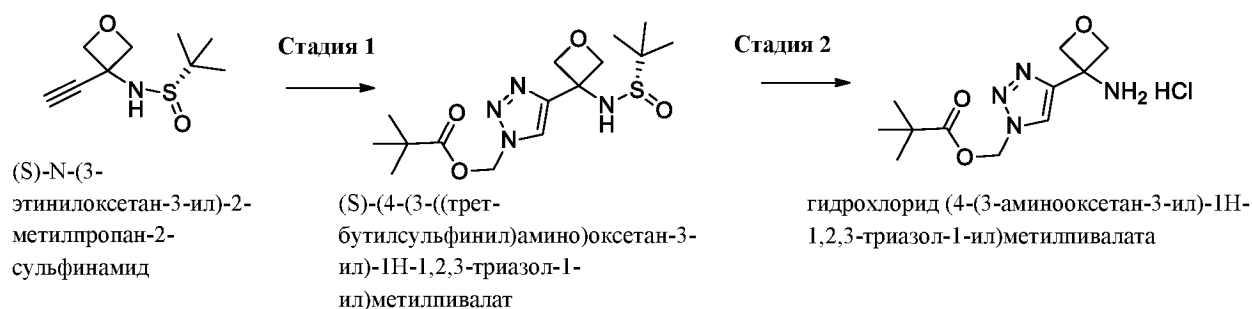
[0395] Пример 86. 7-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-

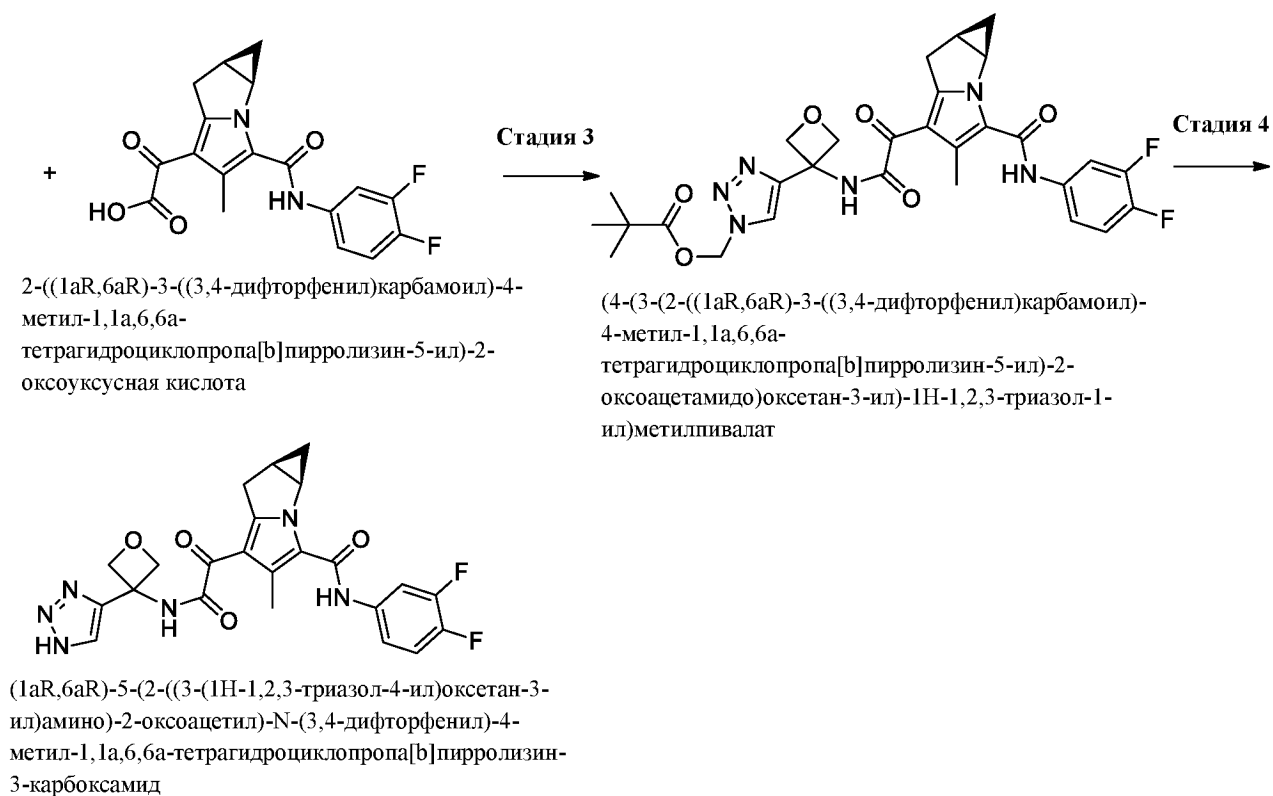
оксоацетил)-N-(5-хлор-2-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксами́д



7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(5-хлор-2-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксами́д (**86**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 84**, с использованием 5-хлор-2-фторанилина вместо 3-хлор-2,4-дифторанилина.

[0396] Пример 87 (1aR,6aR)-5-(2-((3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)оксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксами́д





87

[0397] Стадия 1 CuTC (15 мг, 0,079 ммоль) с последующим азидометилпивалатом (122 мкл, 0,795 ммоль) добавляли к раствору N-(3-этинилокетан-3-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (160 мг, 0,795 ммоль) в ТГФ (2 мл). Через 1 ч образовался зеленый раствор. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью CombiFlash (12 г, Gold, 20 - 100% EtOAc/Hex) с получением (S)-(4-(3-((трет-бутилсульфинил)амино)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,00 (s, 1H), 6,24 (s, 2H), 5,15 - 5,06 (m, 2H), 4,97 (dd, J = 14,6, 6,7 Гц, 2H), 4,37 (s, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,20 (s, 9H); LCMS-ESI $^+$: вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: 359,18 [M+H] $^+$; обнаружено: 358,93.

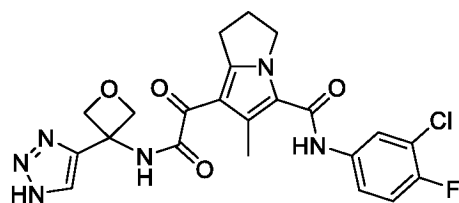
[0398] Стадия 2 К раствору (4-(3-((трет-бутилсульфинил)амино)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (53 мг, 0,148 ммоль) в метаноле (0,5 мл) при 0 °C добавляли по каплям, вниз по стенке колбы, HCl в диоксане (4N, 0,22 мл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 минуты и затем концентрировали. Добавляли этиловый эфир (1 мл) с получением белого твердого вещества и смесь концентрировали. Добавляли этиловый эфир (1,5 мл). Полученное белое твердое вещество собирали фильтрацией, сушили в высоком вакууме в течение 5 минут, затем непосредственно использовали на следующей стадии.

[0399] Стадия 3 Неочищенный гидрохлорид (4-(3-аминооксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (14 мг, 0,048 ммоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (27 мкл, 0,153 ммоль) с последующим добавлением 2-((1aR,6aR)-3-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты (10 мг, 0,028 ммоль), затем HATU (16 мг, 0,042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, разбавляли этилацетатом и промывали 5% раствором хлорида лития, насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали и очищали с помощью CombiFlash (4г, Gold, 0-100% EtOAc/Hex) с получением (4-(3-(2-((1aR,6aR)-3-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетамидо)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата: ¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,15 (s, 1H), 7,74 (ddd, J = 12,7, 7,3, 2,5 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,28 - 7,18 (m, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,05 (q, J = 3,3, 2,4 Гц, 4H), 4,26 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 3,21 (dd, J = 18,4, 6,7 Гц, 1H), 3,01 (d, J = 18,7 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,16 - 2,06 (m, 1H), 1,18 (s, 9H), 1,08 (dt, J = 8,6, 6,0 Гц, 1H), 0,89 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 0,24 (td, J = 5,7, 2,1 Гц, 1H); LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₉H₃₁F₂N₆O₆: 597,2; обнаружено: 597,2

[0400] Стадия 4 К раствору (4-(3-(2-((1aR,6aR)-3-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоацетамидо)оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпивалата (9 мг, 0,015 ммоль) в метаноле (1,5 мл) добавляли 2М гидроксид натрия (17 мкл, 0,034 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 часов. ВЭЖХ показала полную конверсию. Реакцию гасили 1N HCl (34 мкл, 0,034 ммоль), разбавляли дихлорметаном, адсорбировали на силикагель и очищали с помощью CombiFlash (4г, Gold, 0-100% (20%MeOH/EtOAc)/Hex) с получением (1aR,6aR)-5-(2-((3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)оксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамида.

[0401] **Пример 88**

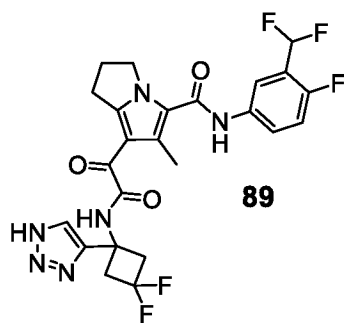
7-(2-((3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)оксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаимид



88

7-(2-((3-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)оксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаимид (**88**) получали способом, аналогичным способу **Примера 87**, за исключением использования 2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты вместо 2-((1aR,6aR)-3-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-5-ил)-2-оксоуксусной кислоты.

[0402] **Пример 89.** 7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаимид

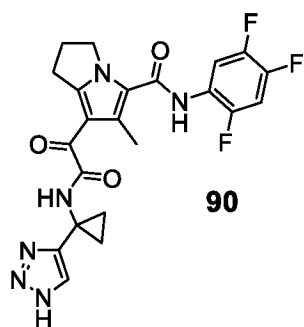


89

7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаимид (**89**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

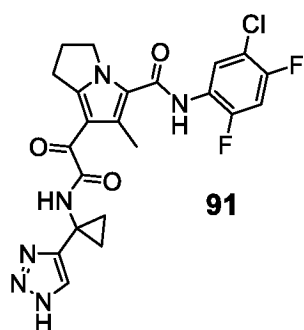
[0403] **Пример 90.**

7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(2,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксаимид



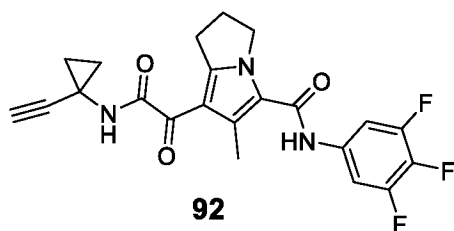
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(2,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**90**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин дихлористоводородной кислоты вместо 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин и 2,4,5-трифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0404] **Пример 91.** 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



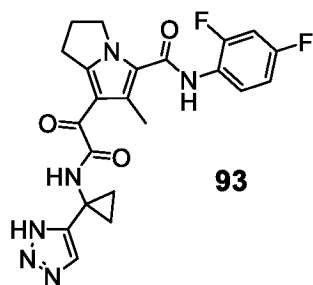
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(5-хлор-2,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**91**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 90**, с использованием 5-хлор-2,4-дифторанилина вместо 2,4,5-трифторанилина.

[0405] **Пример 92.** 7-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



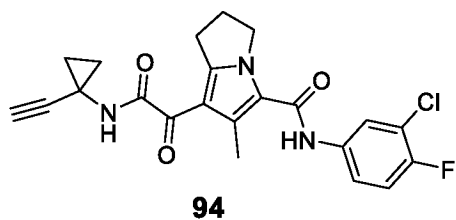
7-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**92**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 26** Стадия 4, с использованием гидрохлорида 1-этинилциклопропан-1-амина вместо 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амина дихлористоводородной кислоты.

[0406] **Пример 93.** 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**93**)



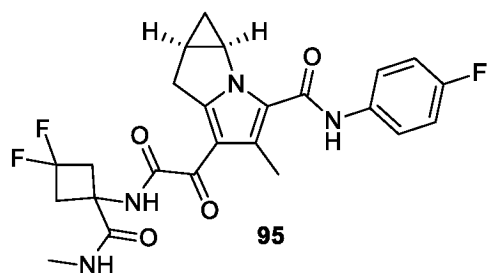
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**93**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 84**, с использованием 2,4-дифторанилина вместо 3-хлор-2,4-дифторанилина.

[0407] **Пример 94.** N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



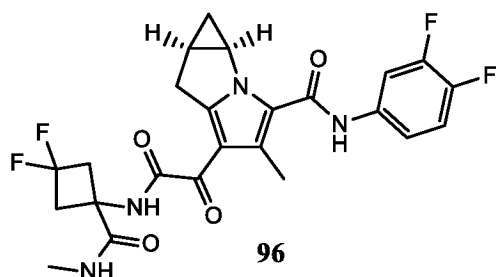
N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-этинилциклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**94**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 6** Стадия 6, с использованием гидрохлорида 1-этинилциклопропан-1-амина вместо 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амина дихлористоводородной кислоты.

[0408] **Пример 95.** (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



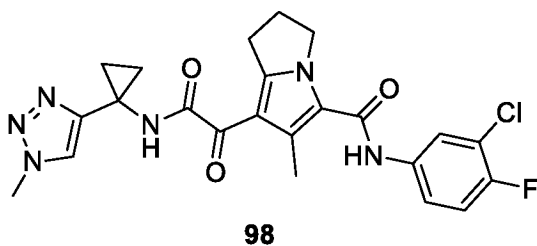
(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (95) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 5**, с использованием 4-фторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0409] Пример 96. (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (96) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 5**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

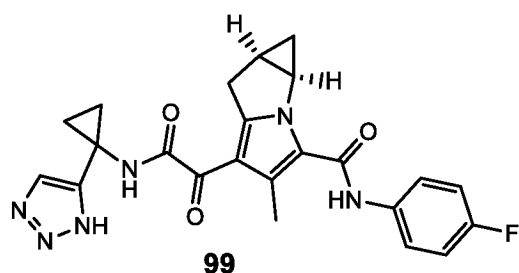
[0410] Пример 98: N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид.



Раствор N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1-(1-((триметилсилил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-

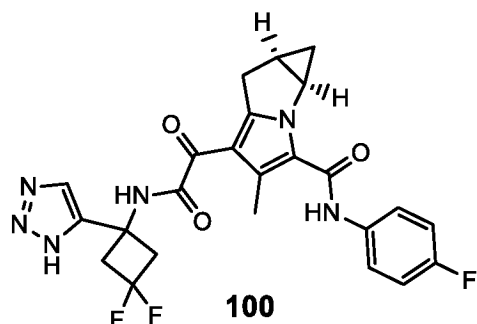
карбоксамида (**97**) (38,0 мг, 0,068 ммоль) обрабатывали фторидом тетра-н-бутиламмония (53,5 мг, 0,205 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при кт в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно ввели в препаративную обращенно-фазовую ВЭЖХ (15 – 90 % ацетонитрила в воде, 0,1% ТФУ буфер) с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида (**98**).

[0411] **Пример 99.** (1aR,6aR)-5-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**99**)



(1aR,6aR)-5-(2-((1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**99**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 41**, с использованием 1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклопропан-1-амин вместо 3,3-дифтор-1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин и 4-фторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила.

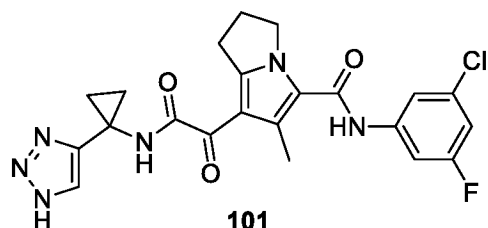
[0412] **Пример 100.** (1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**100**)



(1aR,6aR)-5-(2-((3,3-дифтор-1-(1Н-1,2,3-триазол-5-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(4-фторфенил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-

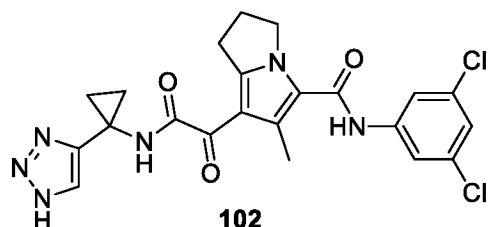
3-карбоксамид (100) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 41**, с использованием 4-фторанилина вместо 5-амино-2-фторбензонитрила

[0413] Пример 101. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



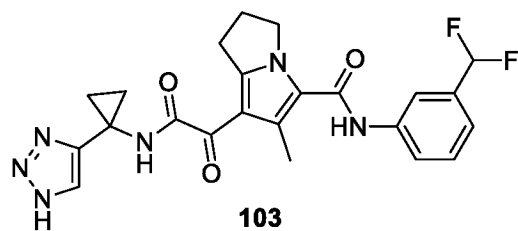
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-5-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 3-хлор-5-фторанилина вместо 3-фторанилина.

[0414] Пример 102. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,5-дихлорфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



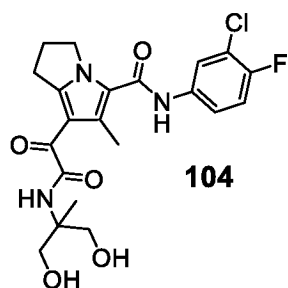
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,5-дихлорфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 3,5-дихлоранилина вместо 3-фторанилина.

[0415] Пример 103. 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(диформетил)фенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



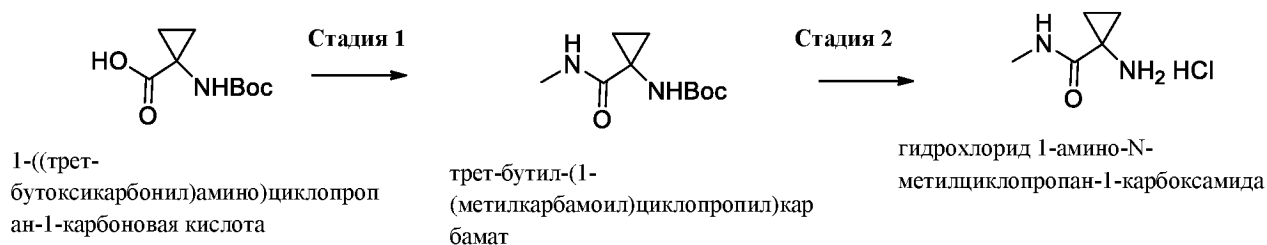
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)фенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 3-(дифторметил)анилина вместо 3-фторанилина.

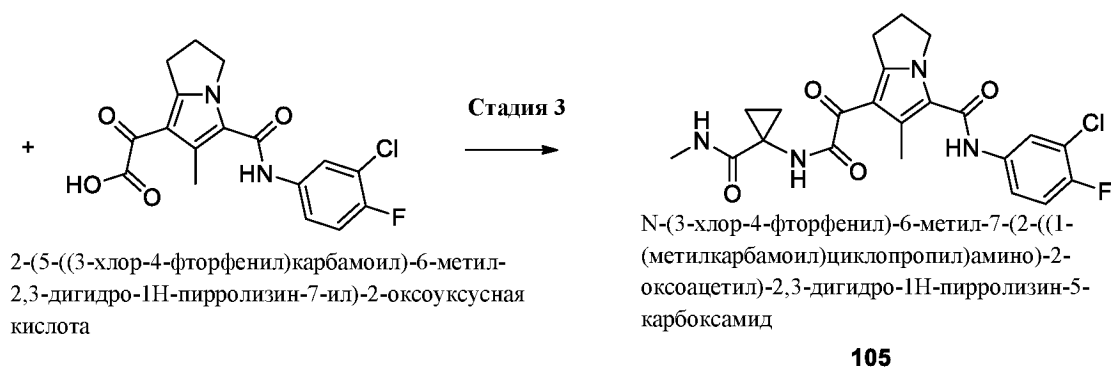
[0416] **Пример 104.** N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1,3-дигидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**104**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 2-амино-2-метилпропан-1,3-диола вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амина.

[0417] **Пример 105.** N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(метилкарбамоил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



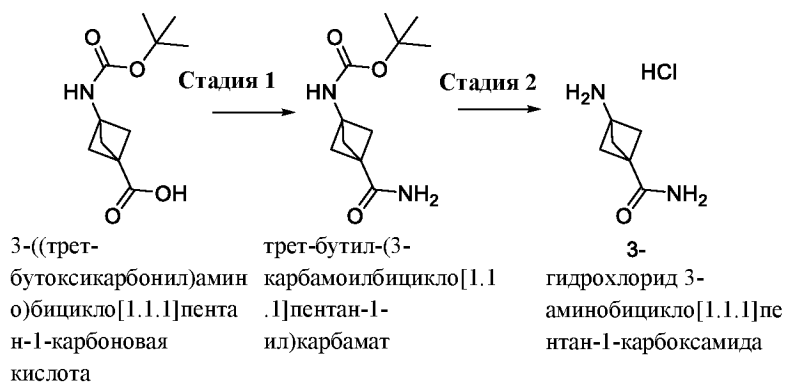


[0418] Стадия 1 К раствору 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропан-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 4,97 ммоль), гидрохлорида метиламина (0,503 г, 7,45 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (3,46 мл, 19,9 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли HATU (2,83 г, 7,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, концентрировали, очищали с помощью CombiFlash с получением трет-бутил-(1-(метилкарбамоил)циклопропил)карбамата. **¹H ЯМР** (400 МГц, Метанол-d₄) δ 2,82 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,40 (q, J = 4,4 Гц, 2H), 1,01 - 0,93 (m, 2H).

[0419] Стадия 2 К раствору трет-бутил-(1-(метилкарбамоил)циклопропил)карбамата (94 мг, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 4N хлороводород в 1,4-диоксане (0,5 мл). Реакционная смесь стала мутной через 5 минут. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем хранили в морозильной камере в течение ночи. Смесь фильтровали и белое твердое вещество сушили в обычном вакууме и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0420] Стадия 3 К раствору 2-(5-((3-хлор-4-фторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (50 мг, 0,137 ммоль), гидрохлорида 1-амино-N-метилциклопропан-1-карбоксамид (25 мг, 0,164 ммоль) и диизопропилэтиламина (96 мкл, 0,55 ммоль) добавляли HATU (78 мг, 0,206 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем разбавляли этилацетатом, промывали 1N HCl, водой, насыщенным бикарбонатом натрия, 5% раствором хлорида лития, солевым раствором и сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Полученный остаток растворяли в ДМФА, фильтровали через шприцевой фильтр и очищали с помощью ВЭЖХ Gilson (Gemini, 5 - 100% ACN/H₂O + 0,1% TFA) и лиофилизировали с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((1-(метилкарбамоил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид.

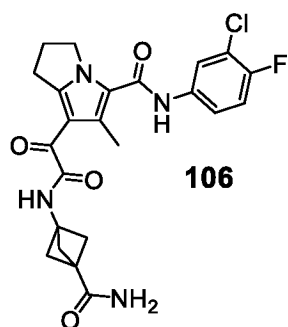
[0421] гидрохлорид 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида



Стадия 1. Изобутилхлорформат (539 мкл, 4,16 ммоль) добавляли через шприц к перемешиваемой смеси *N,N*-диизопропилэтиламина (773 мкл, 4,44 ммоль) и 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (630 мг, 2,77 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре. Через 60 мин полученную смесь охлаждали до 0 °С. Раствор аммиака (0,4 М в тетрагидрофуране, 20,8 мл, 8,32 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (773 мкл, 4,44 ммоль) добавляли последовательно через шприц. Через 15 мин полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 80 мин реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0 - 15% метанола в дихлорметане) с получением трет-бутил-(3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата.

[0422] Стадия 2. Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли через шприц к перемешиваемому раствору трет-бутил-(3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)карбамата (1,06 г, 4,67 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при комнатной температуре. Через 2 ч полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток азеотропно сушили путем концентрирования при пониженном давлении из смеси 2-пропанола и толуола (1:1 об:об, 2 × 15 мл). Остаток азеотропно сушили путем концентрирования при пониженном давлении из раствора хлористого водорода (5,0 М в 2-пропанол, 2 × 5 мл). Остаток азеотропно сушили путем концентрирования при пониженном давлении из смеси 2-пропанола и толуола (1:1 об:об, 15 мл) с получением гидрохлорида 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида.

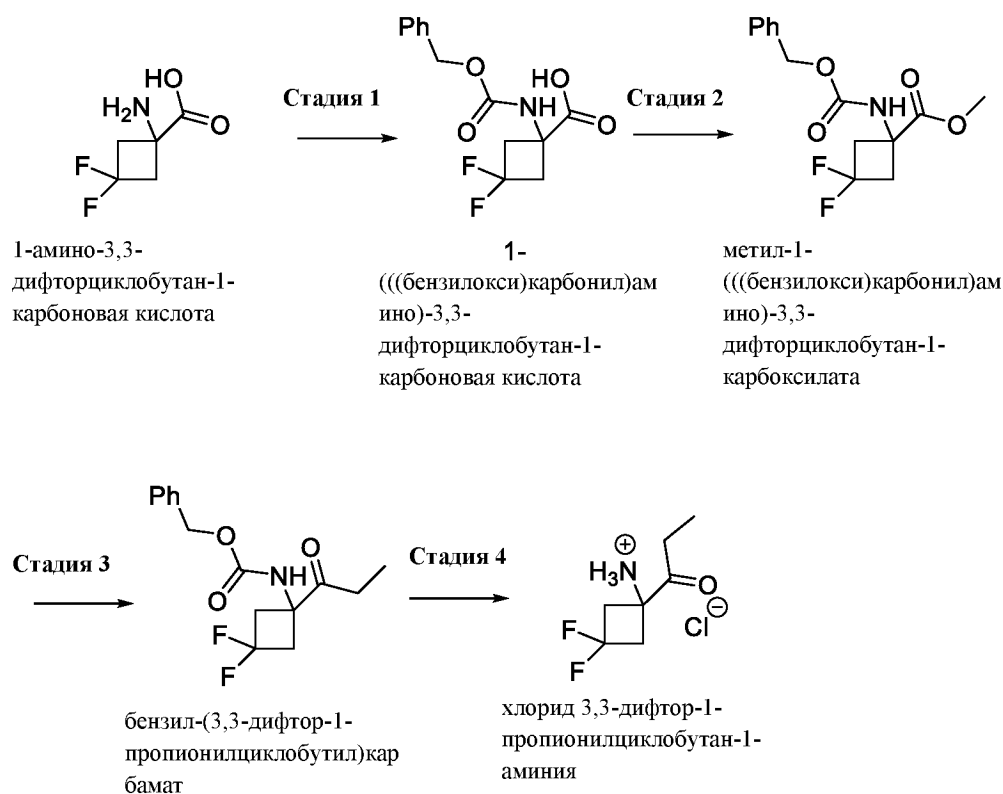
[0423] Пример 106. 7-(2-((3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



7-(2-((3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**106**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием гидрохлорида 3-аминобицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амина.

[0424] 3,3-дифтор-1-пропионилциклобутан-1-аминия

хлорид



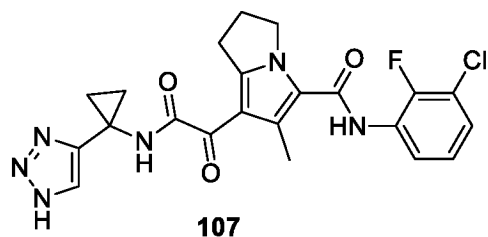
[0425] Стадии 1-2. Бензил-(2,5-диокспирролидин-1-ил)карбонат (3,30 г, 13,2 ммоль) добавляли в виде твердого вещества к перемешиваемой смеси 1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (2,00 г, 13,2 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амина (4,61 мл, 26,5 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и воде (20 мл) при комнатной температуре. Через 17 ч добавляли диэтиловый эфир (500 мл). Органический слой промывали водным раствором хлористого водорода (0,25 М, 2 ×

300 мл) и водой (500 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле (90 мл) и метаноле (27 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре. Раствор диазометилтриметилсилана (2,0 М в диэтиловом эфире, 7,94 мл, 16 ммоль) добавляли через шприц в течение 5 мин. Через 20 мин уксусную кислоту добавляли по каплям через шприц до прекращения выделения газа и желтый цвет реакционной смеси рассеялся. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0 - 20% этилацетата в гексанах) с получением метил-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата.

[0426] Стадия 3. Раствор бромиды этилмагния (1,0 М в тетрагидрофуране, 10,0 мл, 10 ммоль) добавляли в течение 5 мин через шприц к перемешиваемой смеси метил-1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксилата (1,00 г, 3,34 ммоль) и тетраизопропоксида титана (989 мкл, 3,34 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) при -65 °С, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и диэтиловый эфир (125 мл). Органический слой последовательно промывали водным раствором хлористого водорода (0,5 М, 50 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и солевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0 - 20% этилацетата в гексанах) с получением бензил-(3,3-дифтор-1-пропионилциклобутил)карбамата.

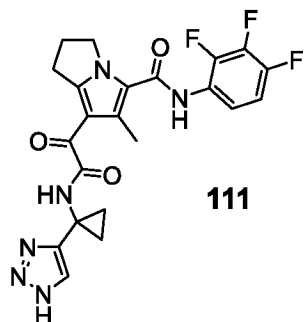
[0427] Стадия 4. Гетерогенную смесь бензил-(3,3-дифтор-1-пропионилциклобутил)карбамата (291 мг, 0,979 ммоль) и палладия на активированном угле (10% мас./мас., 100 мг, 98 мкмоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре помещали под давление 1 атм газообразного водорода и интенсивно перемешивали. Через 110 мин реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрационный осадок экстрагировали этилацетатом (80 мл). Раствор хлористого водорода (4 М в 1,4-диоксане, 0,30 мл) добавляли через шприц к фильтрату и полученную смесь интенсивно вращали в течение 1 мин и затем концентрировали при пониженном давлении с получением хлорида 3,3-дифтор-1-пропионилциклобутан-1-аминия.

[0428] **Пример 107.** 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



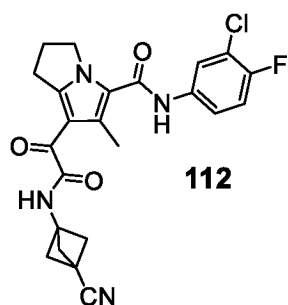
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-2-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 3-хлор-2-фторанилина вместо 3-фторанилина.

[0429] **Пример 111.** 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(2,3,4-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (111)



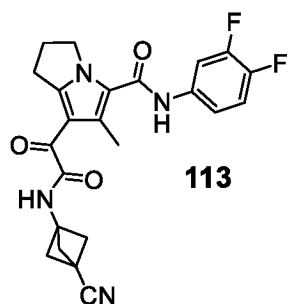
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(2,3,4-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**111**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 90**, с использованием 2,3,4-трифторанилина вместо 2,4,5-трифторанилина.

[0430] **Пример 112.** N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



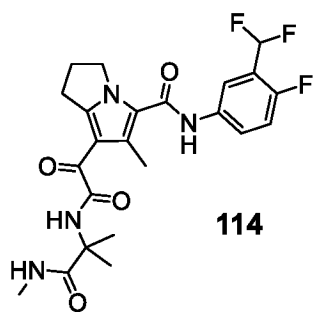
Трифторуксусный ангидрид (28,6 мкл, 0,206 ммоль) добавляли через шприц к перемешиваемой смеси 7-(2-((3-карбамоилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (32 мг, 0,069 ммоль) и 2,6-лутидина (63,8 мкл, 0,548 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли воду (0,5 мл) и полученную двухфазную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (**112**).

[0431] **Пример 113.** 7-(2-((3-цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



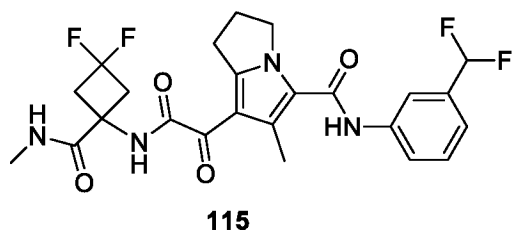
7-(2-((3-Цианобицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**113**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 112**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0432] **Пример 114.** N-(3-(диформетил)-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**114**)



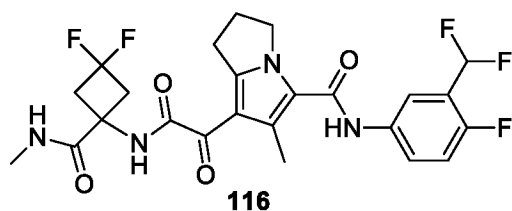
N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксами́д (**114**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 82**, с использованием 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0433] **Пример 115.** 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)фенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксами́д



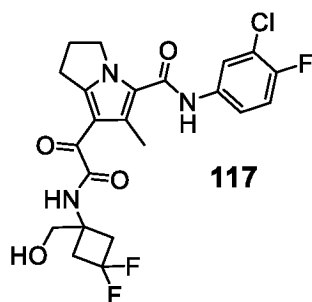
7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)фенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксами́д синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69** **стадия 2**, с использованием гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамида вместо 1-этинилциклопропан-1-амин 2,2,2-трифторацетата и **на стадии 3** с использованием 3-(дифторметил)анилина вместо 3-фторанилина.

[0434] **Пример 116.** 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксами́д



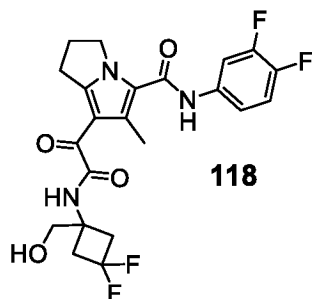
7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-(дифторметил)-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69** **стадия 2**, с использованием гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамид вместо 2,2,2-трифторацетата 1-этинилциклопропан-1-амин и на **стадии 3** с использованием 3-(дифторметил)-4-фторанилина вместо 3-фторанилина.

[0435] Пример 117. N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид



N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**117**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием гидрохлорида (1-амино-3,3-дифторциклобутил)метанола вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин.

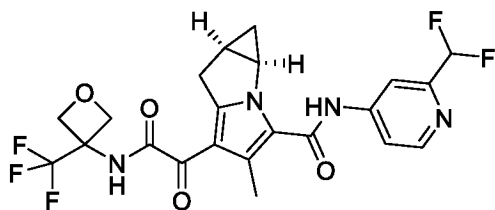
[0436] Пример 118. 7-(2-((3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид



7-(2-((3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (**118**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 3,4-

дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина и, с использованием гидрохлорида (1-амино-3,3-дифторциклобутил)метанола вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амина.

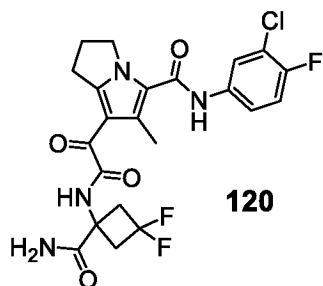
[0437] Пример 119. (1aR,6aR)-N-(2-(диформетил)пиридин-4-ил)-4-метил-5-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид



119

(1aR,6aR)-N-(2-(диформетил)пиридин-4-ил)-4-метил-5-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоксамид (**119**) синтезировали из (1aR,6aR)-5-(карбоксикарбонил)-4-метил-1,1a,6,6a-тетрагидроциклопропа[b]пирролизин-3-карбоновой кислоты способом, аналогичным способу **Примера 80**, стадия 1 и 2, с использованием гидрохлорида 3-(трифторметил)оксетан-3-амина и 2-(диформетил)пиридин-4-амина вместо 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-амина и 2-(диформетил)-3-фторпиридин-4-амина, соответственно.

[0438] Пример 120. 7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**120**)

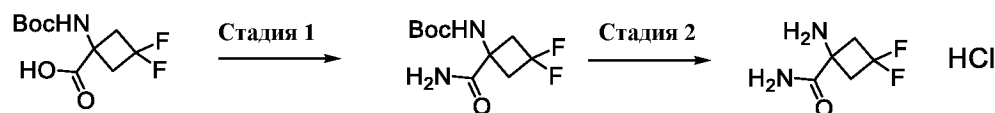


120

7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**120**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 3**, с использованием гидрохлорида 1-амино-

3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамида вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-(1-метиламинокарбонил)-1-циклобутанамина.

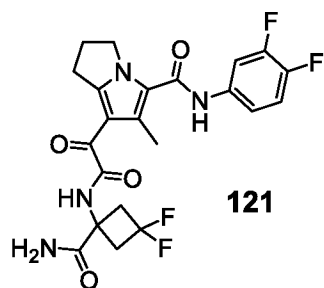
[0439] Синтез гидрохлорида 1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамида.



Стадия 1. К раствору с температурой 0 °С 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (522 мг, 2,1 ммоль), хлорида аммония (620 мг, 11,6 ммоль) и триэтиламина (2,3 мл, 16,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния-3-оксида (1,19 г, 3,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов, после чего реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали с насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 5% водным раствором хлорида лития и соевым раствором. Эфирную фазу затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)карбамата, который переносили далее без дополнительной очистки.

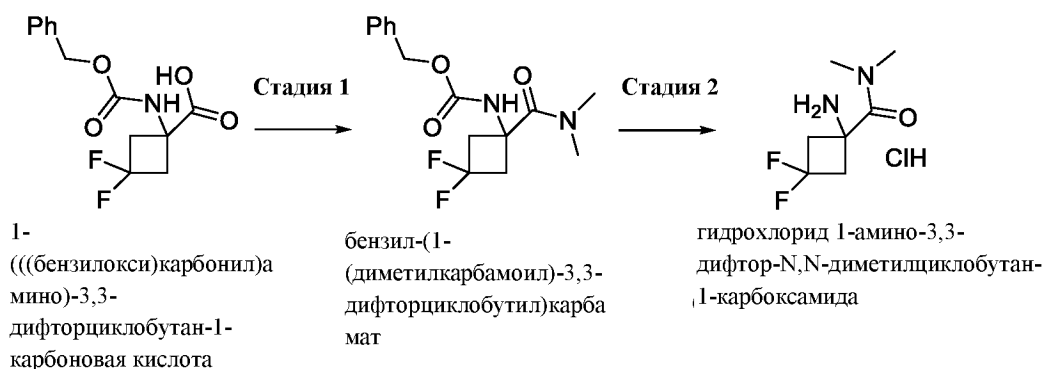
[0440] Стадия 2. Трет-бутил-(1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)карбамат (348 мг, 1,39 ммоль) растворяли в 4М растворе хлористого водорода в диоксане (6 мл, 24 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении, дважды азеотропировали с толуолом и полученное вещество сушили в высоком вакууме с получением гидрохлорида 1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамида: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (s, 3H), 7,90 (s, 2H), 3,28 (td, $J = 13,0, 7,2$ Гц, 2H), 3,05 (q, $J = 14,2$ Гц, 2H).

[0441] Пример 121. 7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (121)



7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**121**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 120**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0442] 1-амино-3,3-дифтор-N,N-диметилциклобутан-1-карбоксамид гидрохлорид

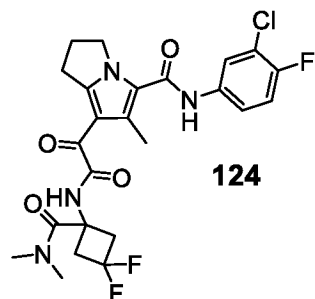


Стадия 1. 1-((диметиламино)(диметилиминио)метил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксида гексафторфосфат (V) (1,33 г, 3,51 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-(((бензилокси)карбонил)амино)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоновой кислоты (1,00 г, 3,51 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (2,44 мл, 14,0 ммоль), *N,N*-диметилпиридин-4-амина (43 мг, 0,035 ммоль) и гидрохлорида диметиламина (715 мг, 8,76 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре. Через 90 мин добавляли диэтиловый эфир (250 мл). Органический слой последовательно промывали водным раствором хлористого водорода (0,2 М, 2 × 200 мл), смесью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и воды (1:4 об:об, 200 мл) и водой (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бензил-(1-(диметилкарбамоил)-3,3-дифторциклобутил)карбамата.

[0443] Стадия 2. Гетерогенную смесь бензил-(1-(диметилкарбамоил)-3,3-дифторциклобутил)карбамата (645 мг, 2,07 ммоль) и палладия на активированном угле (10% мас./мас., 220 мг, 0,207 мкмоль) в этаноле (10 мл) и этилацетате (5,0 мл) при комнатной температуре помещали под давление 1 атм газообразного водорода и интенсивно перемешивали. Через 3,5 ч реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрационный осадок экстрагировали этилацетатом (80 мл). Раствор хлористого водорода (4 М в 1,4-диоксане, 2,0 мл) добавляли через шприц к фильтрату и полученную смесь интенсивно вращали в течение 1 мин и затем концентрировали при

пониженном давлении с получением гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N,N-диметилциклобутан-1-карбоксамида.

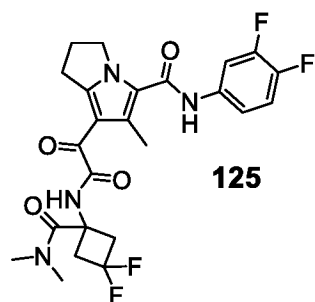
[0444] Пример 124. N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-(диметилкарбамоил)-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-(диметилкарбамоил)-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (124)

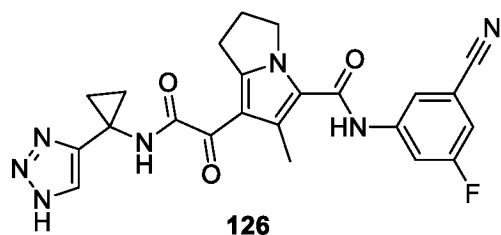
синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N,N-диметилциклобутан-1-карбоксамида вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин.

[0445] Пример 125. N-(3,4-дифторфенил)-7-(2-((1-(диметилкарбамоил)-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



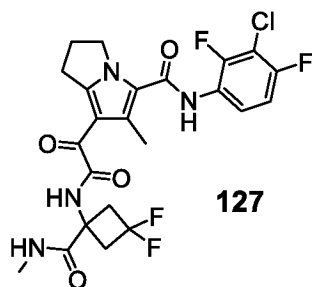
N-(3,4-дифторфенил)-7-(2-((1-(диметилкарбамоил)-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (125) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина и с использованием гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N,N-диметилциклобутан-1-карбоксамида вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин.

[0446] **Пример 126.** 7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



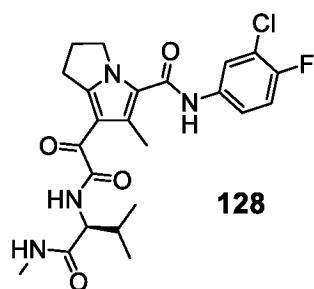
7-(2-((1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-циано-5-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69**, с использованием 3-фтор-5-цианоанилина вместо 3-фторанилина.

[0447] **Пример 127.** N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (127)



N-(3-хлор-2,4-дифторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (127) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 3**, с использованием 3-хлор-2,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина.

[0448] **Пример 128.** (S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метил-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (128)

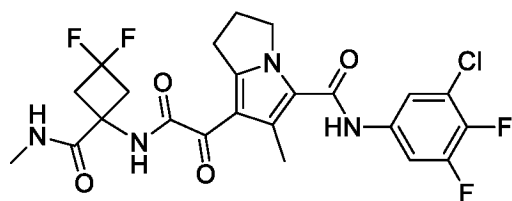


128

(S)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метил-1-(метиламино)-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид **(128)**

синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 84**, с использованием гидрохлорида L-валин-N-метиламида вместо дигидрохлорида 1-(1Н-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин и 3-хлор-4-фторанилина вместо 3-хлор-2,4-дифторанилина.

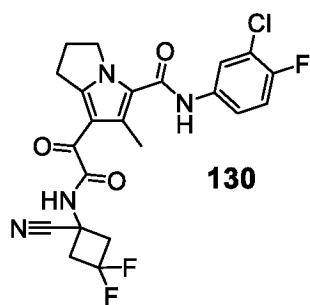
[0449] Пример 129. N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид



129

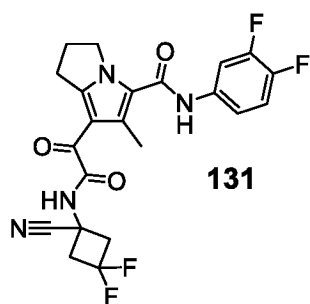
N-(3-хлор-4,5-дифторфенил)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 69** **стадия 2**, с использованием гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксамида вместо трифторацетата 1-этинилциклопропан-1-амин 2,2,2- и на **стадии 3** с использованием 3-хлор-4,5-дифторанилина вместо 3-фторанилина.

[0450] Пример 130. N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-циано-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид



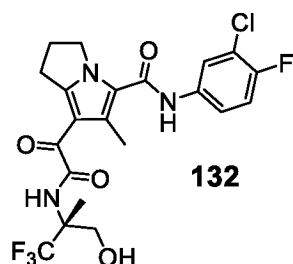
Трифторуксусный ангидрид (23 мкл, 0,16 ммоль) добавляли через шприц к перемешиваемой смеси 7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (27 мг, 0,055 ммоль) и 2,6-лутидина (51 мкл, 0,44 ммоль) в тетрагидрофуране (1,0 мл) при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли воду (0,5 мл) и полученную двухфазную смесь интенсивно перемешивали. Через 5 мин двухфазную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением N-(3-хлор-4-фторфенил)-7-(2-((1-циано-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида (**130**).

[0451] Пример 131. 7-(2-((1-циано-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



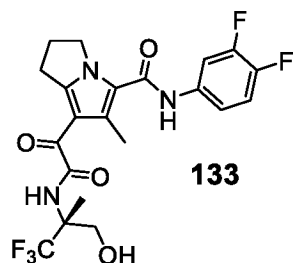
7-(2-((1-циано-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**131**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 130**, с использованием 7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида вместо 7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамида.

[0452] **Пример 132.** (R)-N-(3-Хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



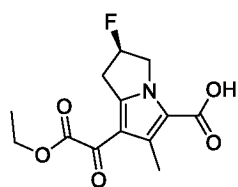
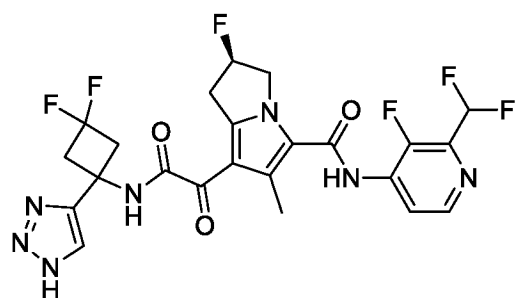
(R)-N-(3-хлор-4-фторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (132) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с гидрохлорида использованием (R)-2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1-ола вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин.

[0453] **Пример 133.** (R)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид

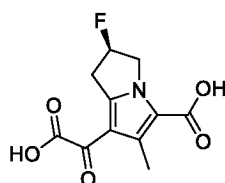


(R)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (133) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина и с использованием гидрохлорида (R)-2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропан-1-ола вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амин.

[0454] **Пример 134:** (R)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпирдин-4-ил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



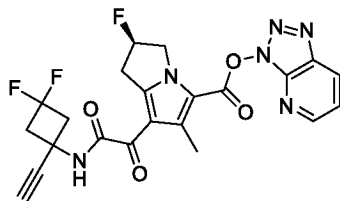
Стадия 1



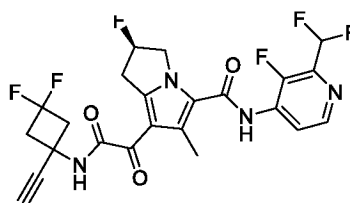
Стадия 2

(*R*)-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоновая кислота

(*R*)-7-(карбоксикарбонил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоновая кислота



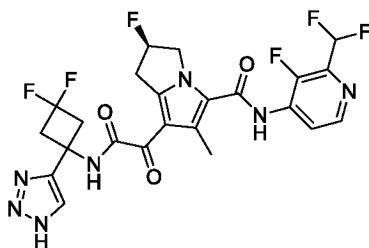
Стадия 3



3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-
(*R*)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-
2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-
пирролизин-5-карбоксилат

(*R*)-*N*-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-
2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-
карбоксамид

Стадия 4



(*R*)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид

[0455] Стадия 1

(*R*)-7-(2-этокси-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-

1*H*-пирролизин-5-карбоновую кислоту (0,83 г, 2,9 ммоль) разбавляли в виде гомогенной смеси в ТГФ/МеОН/воде (2:2:1, 15 мл) и обрабатывали при комнатной температуре моногидратом гидроксида лития (0,31 г, 7,3 ммоль) одной порцией. Смесь обрабатывали ультразвуком до гомогенного состояния. Когда ЖХ/МС анализ показал завершение реакции, реакционную смесь разбавляли льдом (~

10 г) и обрабатывали по каплям 20 % водной серной кислотой до pH 1. После экстракции три раза этилацетатом объединенные органические вещества промывали один раз насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением (*R*)-7-(карбоксихарбонил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоновой кислоты. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₁₁H₁₁FNO₅: 256,1; обнаружено: 255,9

[0456] Стадия 2 Гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилден]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-оксида (HATU, 2,4 г, 6,3 ммоль) добавляли одной порцией к смеси ((*R*)-7-(карбоксихарбонил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоновой кислоты (0,77 г, 3,0 ммоль), бистрифлата 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-амина (1,6 г, 3,8 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (5,0 мл, 29 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (15 мл). Когда ЖХ/МС анализ показал достаточное завершение реакции, реакционную смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали смесью растворов насыщенного водного хлорида натрия/насыщенного водного гидрокарбоната натрия (~ 5:1), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-(*R*)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилата. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₂H₁₈F₃N₆O₄: 487,1; обнаружено: 487,9

[0457] Стадия 3 К суспензии 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (*R*)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилата (0,48 г, 0,99 ммоль) и гидрохлорида 2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-амина (0,59 г, 3,0 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2,6-лутидин (0,70 мл, 5,9 ммоль). Полученную смесь концентрировали на ротационном испарителе с получением суспензии. Ее разбавляли снова в дихлорметане (10 мл) и концентрировали до гомогенного остатка, который затем нагревали при 100 °C в течении семи дней.

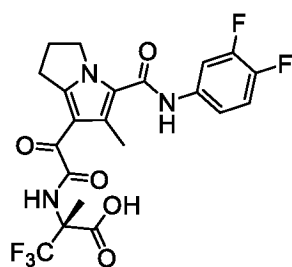
После охлаждения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с

получением (*R*)-*N*-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₃H₁₉F₆N₄O₃: 513,1; обнаружено: 513,2

[0458] Стадия 4 Смесь (*R*)-*N*-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида (0,16 г, 0,31 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде /метаноле (смесь 9:1, 6 мл) перемешивали на ледяной бане при дегазации аргоном в течение 10 минут. К раствору затем добавляли тиофен-2-карбоксилат меди(I) (30 мг, 0,16 ммоль) и полученную смесь дополнительно подвергали воздействию аргона в течение 10 минут. Добавляли к смеси азидотриметилсилан (210 мкл, 1,6 ммоль). Флакон герметизировали и смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С.

После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (10 – 80 % ацетонитрила в воде, 0,1% ТФУ буфер) с получением (*R*)-7-(2-((3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида. **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₃H₂₀F₆N₇O₃: 556,2; обнаружено: 556,2

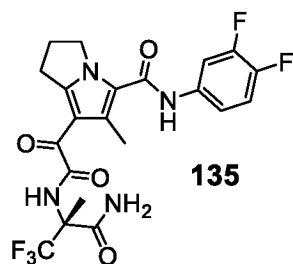
[0459] (*R*)-2-(2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетамидо)-3,3,3-трифтор-2-метилпропановая кислота



(*R*)-2-(2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетамидо)-3,3,3-трифтор-2-метилпропановую кислоту синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 29**, с использованием 3,4-дифторанилина вместо 3-хлор-4-фторанилина и с использованием гидрохлорида (*R*)-2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропановой кислоты вместо гидрохлорида 3,3-дифтор-1-(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)циклобутан-1-амина.

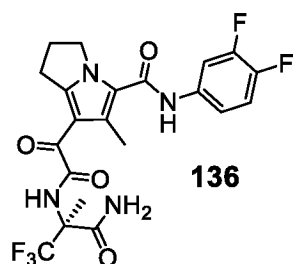
[0460] Пример 135. (*R*)-*N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-3-

гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксами́д



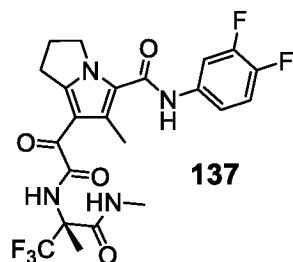
1-((Диметиламино)(диметилиминию)метил)-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-оксида гексафторфосфат (V) (35 мг, 0,092 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (R)-2-(2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-7-ил)-2-оксоацетида)-3,3,3-трифтор-2-метилпропановой кислоты (15 мг, 0,031 ммоль), хлорида аммония (8,2 мг, 0,15 ммоль), *N,N*-диметилпиридин-4-амина (3,8 мг, 0,031 ммоль) и 1-метилморфолина (40,6 мкл, 0,369 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 120 мин остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (10-100% ацетонитрила в воде, 0,1% трифторуксусная кислота) с получением (R)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамида (**135**).

[0461] Пример 136. (S)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-3-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксами́д



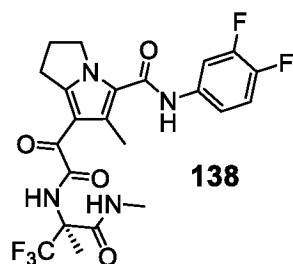
(S)-7-(2-((3-амино-1,1,1-трифтор-2-метил-3-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоацетил)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксами́д (**136**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 135**, с использованием гидрохлорида (S)-2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропановой кислоты вместо гидрохлорида (R)-2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропановой кислоты.

[0462] Пример 137. (R)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид



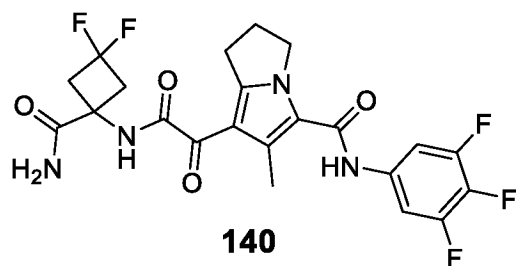
(R)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (137) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 135**, с использованием гидрохлорида метиламина вместо хлорида аммония.

[0463] Пример 138. (S)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид



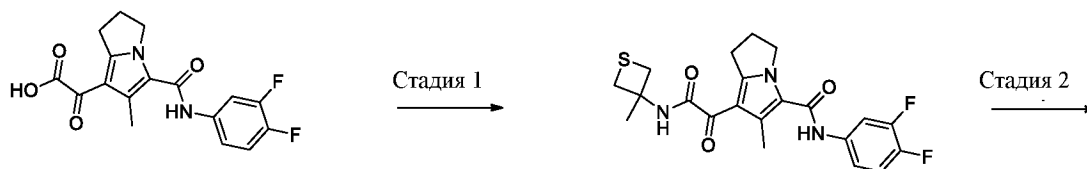
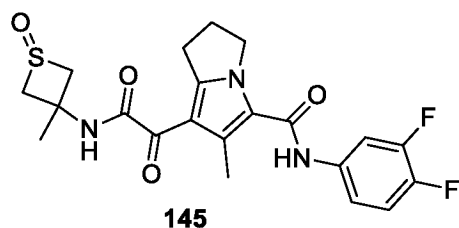
(S)-N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-оксо-2-((1,1,1-трифтор-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропан-2-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (138) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 135**, с использованием гидрохлорида метиламина вместо хлорида аммония и с использованием гидрохлорида (S)-2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропановой кислоты вместо гидрохлорида (R)-2-амино-3,3,3-трифтор-2-метилпропановой кислоты.

[0464] Пример 140. 7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-5-карбоксамид (140).



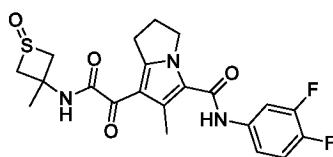
7-(2-((1-карбамоил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-N-(3,4,5-трифторфенил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (**140**) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 26** Стадия 4, с использованием 1-амино-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамида вместо 1-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)циклопропан-1-амин дихлористоводородной кислоты.

[0465] Пример 145. *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусная кислота

N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метилтиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид



N-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (смесь диастереомеров)

[0466] Стадия 1 Смесь гидрохлорида 3-метилтиетан-3-амин (93 мг, 0,67 ммоль) и 2-(5-((3,4-дифторфенил)карбамоил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-7-ил)-2-оксоуксусной кислоты (0,20 г, 0,58 ммоль) разбавляли в *N,N*-диметилформамиде и обрабатывали последовательно *N,N*-диизопропилэтиламином (0,51 мл, 2,9 ммоль) и гексафторфосфатом 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-

b]пиридиния-3-оксида (НАТУ, 0,29 г, 0,75 ммоль). После 4 часов перемешивания смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали три раза этилацетатом. Объединенные органические фазы впоследствии промывали последовательно ~ 5 % водной соляной кислотой, полунасыщенным водным раствором хлорида натрия и смесью 1:1 насыщенных водных растворов гидрокарбоната натрия и хлорида натрия. Органические вещества затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали, и концентрировали с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метилтиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₁H₂₂F₂N₃O₃S: 434,1; обнаружено: 434,2

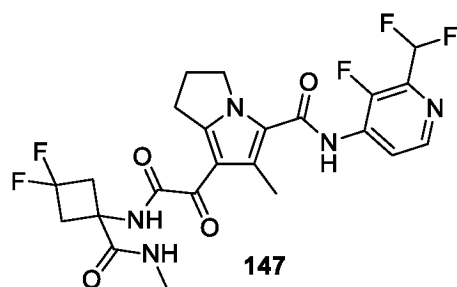
[0467] Стадия 2 Суспензию *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метилтиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид (0,25 г, 0,58 ммоль) разбавляли в виде суспензии в ацетонитриле (4 мл) нагревали до однородности. После охлаждения мутную смесь обрабатывали хлоридом железа (III) (4,7 мг, 0,03 ммоль). После пяти минут перемешивания периодную кислоту (гидратированную, 0,15 г, 0,64 ммоль) добавляли одной порцией.

После того, как ЖХ/МС анализ показал завершение расходования исходного вещества, смесь гасили путем добавления 25 % мас./мас. водного раствора тиосульфата натрия (2 мл). Суспензию оставляли перемешиваться в течение 10 минут, разбавляли водой и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Все еще двухфазный фильтрат выливали в делительную воронку. Оставшийся водный слой удаляли. Органические вещества затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (5 – 60 % ацетонитрила в воде, 0,1% ТФУ буфер) с получением *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-((3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид в виде смеси диастереомеров приблизительно 2:1. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₁H₂₂F₂N₃O₄S: 450,1; обнаружено: 450,2

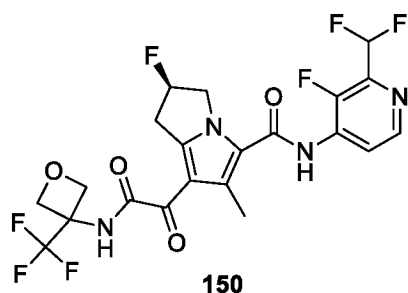
[0468] Пример 147. 7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-*N*-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-

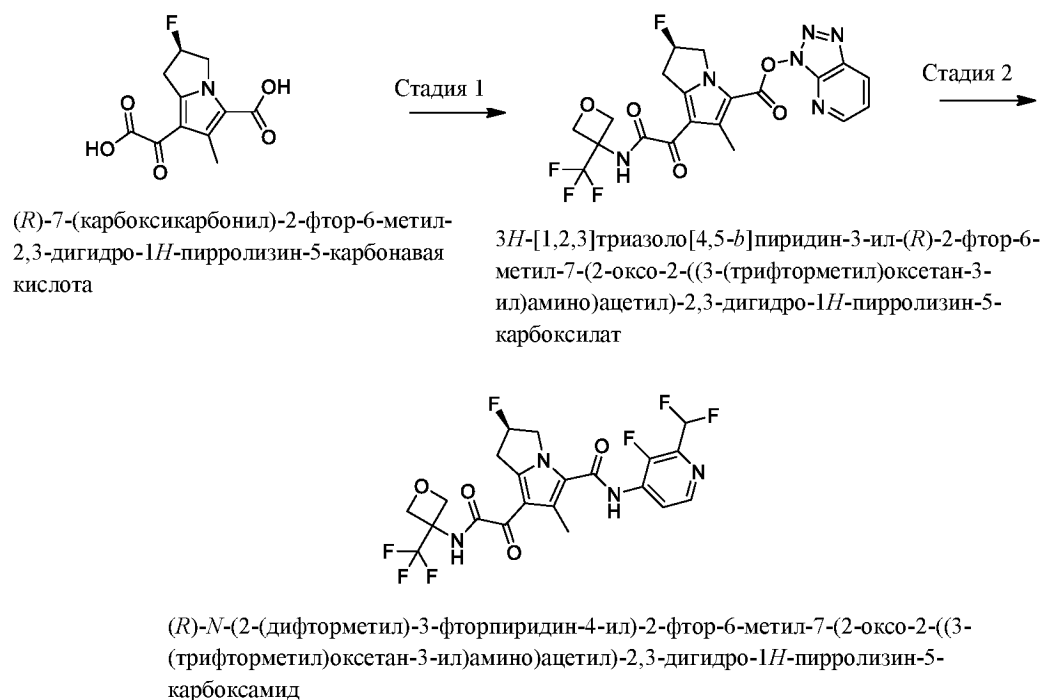
пирролизин-5-карбоксамид



7-(2-((3,3-дифтор-1-(метилкарбамоил)циклобутил)амино)-2-оксоацетил)-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-6-метил-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид (147) синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 2**, с использованием гидрохлорида 1-амино-3,3-дифтор-N-метилциклобутан-1-карбоксиамида вместо R-трифторизопропиламина и гидрохлорида 2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-амина вместо 3-хлор-4-фторанилина

[0469] Пример 150. *(R)*-N-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фтор-6-метил-7-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1H-пирролизин-5-карбоксамид

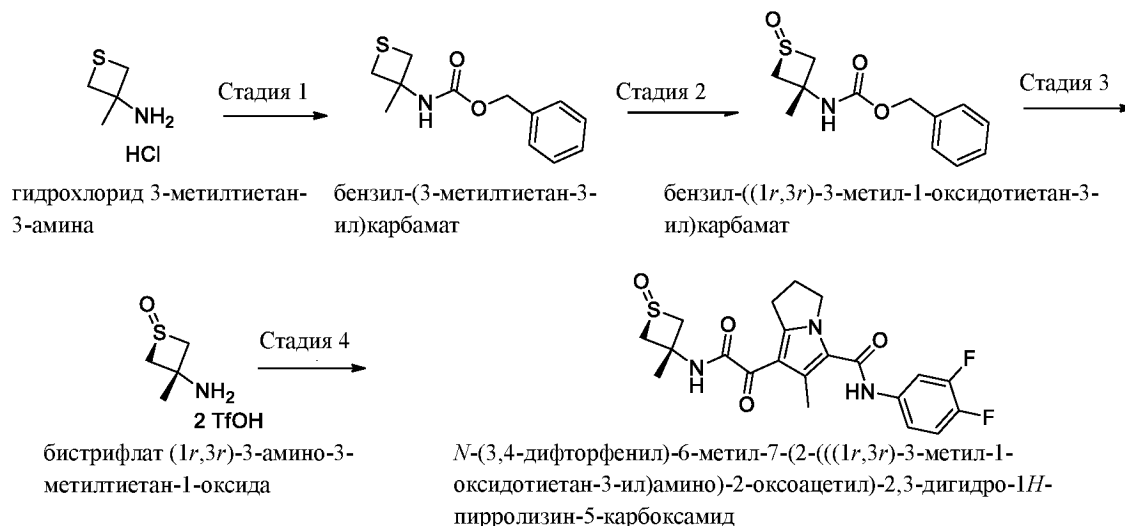
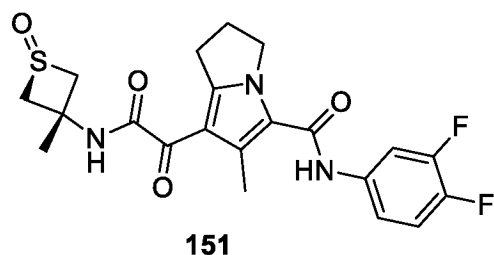




Стадия 1 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил-(*R*)-2-фтор-6-метил-7-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилат получали способом, аналогичным способу получения 3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил (*R*)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксилата, с использованием гидрохлорида 3-(трифторметил)оксетан-3-амина вместо бистрифлата 1-этинил-3,3-дифторциклобутан-1-амина. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₀H₁₇F₄N₆O₅: 497,1; обнаружено: 496,9

Стадия 2 (*R*)-*N*-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-2-фтор-6-метил-7-(2-оксо-2-((3-(трифторметил)оксетан-3-ил)амино)ацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида получали способом, аналогичным способу получения (*R*)-*N*-(2-(дифторметил)-3-фторпиридин-4-ил)-7-(2-((1-этинил-3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоацетил)-2-фтор-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида. **LCMS-ESI⁺** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₁H₁₈F₇N₄O₄: 523,1; обнаружено: 523,2

[0470] Пример 151. *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-(((1*r*,3*r*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида



[0471] Стадия 1 *N,N*-диизопропилэтиламин (2,0 мл, 11 ммоль) и *N*-Cbz сукцинимид (1,3 г, 5,2 ммоль) добавляли последовательно к раствору гидрохлорида 3-метилтиетан-3-амин (0,72 г, 5,2 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при комнатной температуре. После выдержки в течение ночи при комнатной температуре смесь разбавляли диэтиловым эфиром (60 мл) и промывали последовательно 10 % водной соляной кислотой (50 мл $\times$ 2) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением бензил-(3-метилтиетан-3-ил)карбамата. **LCMS-ESI+** (m/z): $[M+H]^+$ вычислено для $C_{12}H_{16}NO_2S$: 238,1; обнаружено: 238,0

[0472] Стадия 2 Раствор бензил-(3-метилтиетан-3-ил)карбамата (1,2 г, 5,2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) обрабатывали хлоридом железа (III) (42 мг, 0,26 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение примерно 5 минут при комнатной температуре перед добавлением периодной кислоты (гидратированной, 1,3 г, 5,7 ммоль). После примерно 2 часов перемешивания смесь гасили путем добавления 25 % мас./мас. водного раствора тиосульфата натрия ($Na_2S_2O_3$, ~ 2 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 10 минут и затем фильтровали через слой целита диатомовой земли. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и три раза экстрагировали дихлорметаном. Водную фазу насыщали

хлоридом натрия и впоследствии еще три раза экстрагировали, каждый раз дихлорметаном и этилацетатом. Объединенные органические вещества сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель) с получением двух диастереомеров, произвольно обозначенных как цис и транс-конформации.

Диастереомер 1 (первый элюат из силикагеля): бензил-((1*r*,3*r*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)карбамат

Диастереомер 2: бензил-((1*s*,3*s*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)карбамат

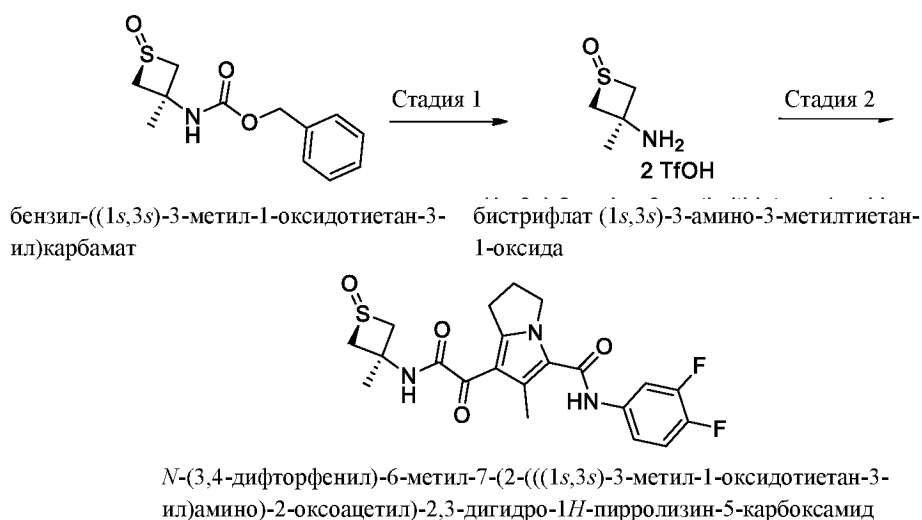
LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₁₆NO₃S: 254,1; обнаружено: 254,1

[0473] Стадия 3 Раствор бензил-((1*r*,3*r*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)карбамата (0,23 г, 0,79 ммоль) и анизол (290 мкл, 2,7 ммоль) в дихлорметане (5 мл) охлаждали на ледяной бане. Трифторметансульфоновую кислоту (160 мкл, 1,8 ммоль) добавляли по каплям. Охлаждающую баню удаляли и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры.

Через один час смесь разбавляли водой и экстрагировали один раз диэтиловым эфиром/гексаном (1:3, 20 мл). Водный слой концентрировали с получением бистрифлата (1*r*,3*r*)-3-амино-3-метилтиетан-1-оксида. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₄H₁₀NOS: 120,0; обнаружено: 119,8

[0474] Стадия 4 *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-(((1*r*,3*r*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид получали способом, аналогичным способу получения *N*-(3,4-дифторфенил)-7-(2-((3-(диметилфосфорил)оксетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-6-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамида, с использованием бистрифлата (1*r*,3*r*)-3-амино-3-метилтиетан-1-оксида вместо гидрохлорида (3-аминооксетан-3-ил)диметилфосфиноксида и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель) вместо препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ. **LCMS-ESI⁺** (m/z): [M+H]⁺ вычислено для C₂₁H₂₂F₂N₃O₄S: 450,1; обнаружено: 450,2

[0475] Пример 152. *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-(((1*s*,3*s*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид



Стадия 1 Бензил-((1*s*,3*s*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)карбамат был выделен с помощью флэш-хроматографии, которая также приводила к получению бензил-((1*r*,3*r*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)карбамата **LCMS-ESI+** (*m/z*): [M+H]⁺ вычислено для C₁₂H₁₆NO₃S: 254,1; обнаружено: 254,1

Стадия 2 бистрифлат (1*s*,3*s*)-3-амино-3-метилтиетан-1-оксида получали из бензил-((1*s*,3*s*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)карбамата способом, аналогичным способу, используемому для бистрифлата (1*r*,3*r*)-3-амино-3-метилтиетан-1-оксида

Стадия 3 *N*-(3,4-дифторфенил)-6-метил-7-(2-(((1*s*,3*s*)-3-метил-1-оксидотиетан-3-ил)амино)-2-оксоацетил)-2,3-дигидро-1*H*-пирролизин-5-карбоксамид синтезировали способом, аналогичным способу **Примера 151**, с использованием бистрифлата (1*s*,3*s*)-3-амино-3-метилтиетан-1-оксида вместо бистрифлата (1*r*,3*r*)-3-амино-3-метилтиетан-1-оксида и путем очистки сначала с помощью флэш-хроматографии (силикагель) и затем с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (10 – 70 % ацетонитрила в воде, 0,1% ТФУ буфер). **LCMS-ESI+** (*m/z*): [*M*+*H*]⁺ вычислено для C₂₁H₂₂F₂N₃O₄S: 450,1; обнаружено: 450,2

[0476] Аналитические данные для соединений с 1 по 49 приведены в таблице ниже. Кроме того, аналитические данные для соединений с 50 по 152 приведены в таблице ниже.

Соединение #	ES/MS m/z	¹ H-ЯМР
1	430,9	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,79 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 5,5, 2,7 Гц, 1H), 7,71 (ddd, J = 9,1, 4,5, 2,8 Гц, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,54 – 4,43 (m, 2H), 3,29 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,48 (p, J = 7,6 Гц, 2H), 1,44 (s, 9H).
2	460,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,93 (dd, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,68 (dq, J = 15,3, 7,6 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 2H), 2,42 (s, 5H), 1,30 (d, J = 7,0 Гц, 3H).
3	511,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,78 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,20 (td, J = 14,8, 11,7 Гц, 2H), 3,01 - 2,79 (m, 4H), 2,59 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,46 - 2,31 (m, 5H).
4	523,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,09 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,23 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 3,32 - 2,77 (m, 5H), 2,60 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 1,05 (dt, J = 8,4, 5,7 Гц, 1H), 0,14 (dt, J = 5,9, 3,0 Гц, 1H).

5	522,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,09 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,61 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,29 - 2,76 (m, 2H), 2,60 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,05 (dd, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 0,13 (s, 1H).
6	471,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,97 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,4 Гц, 2H), 1,49 – 1,28 (m, 4H).
7	488,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,3, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,40 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 9,1 Гц, 2H), 4,76 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 4,22 - 4,08 (m, 2H), 2,97 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,45 (d, J = 2,8 Гц, 5H).
8	579,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,52 (dq, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 4,76 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,22 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,52 – 3,33 (m, 2H), 3,02 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,88 (td, J = 14,3, 6,3 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,54 – 2,46 (m, 2H).
9	656,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,02 (br s, 1H), 9,71 (br s, 1H), 7,95 (dd, J = 6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,2, 4,3, 2,4 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,16 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,05 – 3,95 (m,

		4H), 3,44 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,4 Гц, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,44 – 2,38 (m, 2H).
10	565,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,87 – 4,65 (m, 2H), 4,60-4,35 (s, 2H), 4,23 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,11 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 3,04 – 2,92 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,57-2,45 (m, 2H).
11	579,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,88 (dd, J = 5,3, 3,1 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 8,9, 4,5 Гц, 1H), 7,23 (td, J = 9,0, 1,4 Гц, 1H), 5,40 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 4,63 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 4,19 (dt, J = 26,2, 7,3 Гц, 4H), 3,44 (q, J = 13,9 Гц, 2H), 3,03 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,88 (td, J = 14,1, 6,6 Гц, 2H), 2,64 – 2,45 (m, 9H)
12	488,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,15 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,44 (m, 2H), 1,70 – 1,64 (m, 2H), 1,49 – 1,43 (m, 2H).
13	627,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,03 (br s, 1H), 9,73 (br s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,41 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,38 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 4,24 – 4,05 (m, 4H), 2,90 (quin, J = 7,3 Гц, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (d, J = 7,4 Гц, 2H).

14	555,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,03 (br s, 1H), 9,74 br (s, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 1H), 5,20-5,45 (m, 1H), 4,00-4,60 (m, 6H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).
15	539,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,40 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 3,20 (q, J = 14,5 Гц, 2H), 2,91 (dt, J = 23,1, 7,0 Гц, 4H), 2,59 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 1,50 (s, 6H).
16	527,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,5 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,26 (dd, J = 12,4, 5,4 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 12,4, 2,1 Гц, 1H), 3,23 - 3,12 (m, 3H), 3,01 - 2,80 (m, 3H), 2,60 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,45 (s, 3H).
17	488,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,43 (s, 1H), 9,25 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,97 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 2,89 (td, J = 7,2, 4,7 Гц, 2H), 2,29 (d, J = 10,1 Гц, 5H), 1,50 (d, J = 2,1 Гц, 5H), 1,30 (d, J = 7,0 Гц, 3H).
18	525,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,12 - 8,01 (m, 1H), 7,67 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,7 Гц, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,29 (q, J = 9,2 Гц, 1H), 4,92 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,17 - 2,92 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,30 (d,

		$J = 6,4 \text{ Гц, } 3\text{H}$.
19	516,0	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d}_6\text{)} \delta$ 10,26 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,15 (dd, $J = 5,8, 2,7 \text{ Гц}$, 1H), 7,94 (ddd, $J = 9,2, 4,8, 2,7 \text{ Гц}$, 1H), 7,78 (d, $J = 4,8 \text{ Гц}$, 1H), 7,52 (t, $J = 9,1 \text{ Гц}$, 1H), 4,79 (d, $J = 6,5 \text{ Гц}$, 1H), 3,27 – 3,11 (m, 1H), 3,06 – 2,81 (m, 3H), 2,59 (d, $J = 4,5 \text{ Гц}$, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,03 (d, $J = 7,1 \text{ Гц}$, 1H), 1,19 (d, $J = 6,4 \text{ Гц}$, 3H).
20	474,2	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d}_6\text{)} \delta$ 8,22 - 8,00 (m, 1H), 7,67 (dt, $J = 9,1, 3,5 \text{ Гц}$, 1H), 7,30 (t, $J = 9,0 \text{ Гц}$, 1H), 4,92 (t, $J = 6,7 \text{ Гц}$, 1H), 4,79 (p, $J = 7,3 \text{ Гц}$, 1H), 4,05 (q, $J = 7,1 \text{ Гц}$, 1H), 3,30 (s, 1H), 3,15 - 2,99 (m, 5H), 2,80 (d, $J = 13,3 \text{ Гц}$, 2H), 2,69 (dq, $J = 12,8, 8,9 \text{ Гц}$, 1H), 2,51 (d, $J = 1,7 \text{ Гц}$, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,46 (d, $J = 7,1 \text{ Гц}$, 3H), 1,30 (dd, $J = 6,4, 2,6 \text{ Гц}$, 3H), 1,20 (t, $J = 7,1 \text{ Гц}$, 2H).
21	482,1	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, Метанол-d}_4\text{)} \delta$ 7,88 (dd, $J = 6,6, 2,6 \text{ Гц}$, 1H), 7,52 (dd, $J = 8,4, 3,9 \text{ Гц}$, 1H), 7,23 (t, $J = 9,0 \text{ Гц}$, 1H), 4,55 (d, $J = 14,4 \text{ Гц}$, 2H), 4,33 – 4,15 (m, 4H), 3,11 (t, $J = 7,6 \text{ Гц}$, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,52 (d, $J = 7,3 \text{ Гц}$, 2H), 1,81 (s, 3H).
22	525,2	$^1\text{H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d)} \delta$ 7,78 (dd, $J = 6,5, 2,7 \text{ Гц}$, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,13 (t, $J = 8,7 \text{ Гц}$, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,10 - 4,98 (m, 1H), 3,52 - 3,36 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 11,8, 5,5 \text{ Гц}$, 2H), 2,95 - 2,81

		(m, 5H), 2,64 (s, 4H), 1,38 - 1,35 (m, 4H), 1,25 (s, 4H).
23	525,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,78 (dd, J = 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,10 - 4,97 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,26 - 3,12 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 5H), 2,63 (s, 4H), 1,36 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,30 - 1,18 (m, 3H).
24	474,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,77 (dd, J = 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,6 Гц, 2H), 7,13 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 5,02 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,68 (dp, J = 9,7, 7,1 Гц, 1H), 3,26 (dt, J = 18,1, 9,3 Гц, 1H), 3,13 (ddd, J = 17,9, 9,3, 2,0 Гц, 1H), 2,65 (s, 4H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,37 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
25	474,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,78 (dd, J = 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 2H), 5,03 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 4,68 (dt, J = 9,7, 7,0 Гц, 1H), 3,29 (ddd, J = 17,9, 9,6, 2,6 Гц, 1H), 3,16 (dt, J = 17,8, 8,8 Гц, 1H), 2,63 (s, 4H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Гц, 3H).
26	473,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,71 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 10,0, 6,3 Гц, 2H), 4,20 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,51 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 2,46 (quin, J = 7,4 Гц, 2H), 1,47 - 1,30 (m, 4H).

27	615,1	¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,23 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,43 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 4,22 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,97 – 2,79 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,54 – 2,47 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).
28	601,1	¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,88 (dd, J = 6,7, 2,5 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 14,4 Гц, 2H), 4,22 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 4,10 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 3,24 (s, 2H), 3,12 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,07 (s, 2H), 2,96 (t, J = 12,1 Гц, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,53 – 2,47 (m, 2H), 1,69 (s, 3H).
29	521,1	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,48 – 3,33 (m, 4H), 3,00 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (p, J = 7,5 Гц, 2H).
30	514,2	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 8,39 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,90 (ddd, J = 9,2, 4,7, 2,8 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,29 (ddt, J = 5,9, 3,8, 1,9 Гц, 1H), 3,42 – 3,19 (m, 3H), 3,11 (dd, J = 18,7, 1,6 Гц, 1H), 2,97 – 2,79 (m, 2H), 2,69 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,07 (dt, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 0,23 (ddd, J = 7,3, 5,2, 2,1 Гц, 1H).

31	505,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,90 (ddd, J = 13,2, 7,4, 2,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 1H), 7,29 (dt, J = 10,6, 9,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,50 – 3,30 (m, 4H), 3,01 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,46 (p, J = 7,5 Гц, 2H)
32	487,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ацетон-d ₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 4,24 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,46 – 3,34 (m, 4H), 3,00 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (p, J = 7,4 Гц, 2H)
33	523,05	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,56 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,28 (dd, J = 12,7, 6,0 Гц, 1H), 4,15 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 2,95 (td, J = 14,6, 7,8 Гц, 3H), 2,59 (d, J = 4,5 Гц, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,21 (s, 2H), 0,43 (q, J = 4,3 Гц, 1H).
34	523,08	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,56 (dt, J = 7,0, 4,3 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,28 (dd, J = 12,7, 6,0 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,59 (d, J = 4,5 Гц, 5H), 2,40 (s, 3H), 1,21 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 0,43 (q, J = 4,4 Гц, 1H).

35	502,00	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,94 (ddd, J = 9,2, 5,0, 2,8 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,14 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 4H), 2,59 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,4 Гц, 2H).
36	512,90	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,78 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 10,4, 6,5 Гц, 2H), 4,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,20 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 7,7 Гц, 4H), 2,59 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 2H).
37	512,10	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,17 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 8,04 (ddd, J = 9,1, 4,7, 2,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,42 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,52 - 3,28 (m, 4H), 3,01 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,50 - 2,42 (m, 2H).
38	525,09	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,80 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 2H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,23 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 3,19 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 3,17 - 3,09 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,60 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,05 (dt, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 0,12 (td, J = 5,3, 2,0 Гц, 1H).

39	533,02	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 12,77 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,9, 4,1, 2,6 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 18,7, 6,8 Гц, 1H), 3,00 (d, J = 18,7 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,06 (dt, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 0,28 - 0,20 (m, 1H)
40	535,07	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 12,86 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 10,2, 6,4 Гц, 2H), 4,26 (td, J = 6,0, 3,0 Гц, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 18,7, 6,8 Гц, 1H), 3,06 - 2,95 (d, J = 18,7 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,06 (p, J = 6,1 Гц, 1H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 0,24 (td, J = 5,4, 2,1 Гц, 1H)
41	524,13	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d₃) δ 8,41 - 8,31 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 5,7, 2,7 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,88 (ddd, J = 9,2, 4,8, 2,8 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,28 (tt, J = 5,9, 1,9 Гц, 1H), 3,43 - 3,27 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 18,7, 6,8 Гц, 1H), 3,00 (d, J = 18,7 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 0,29 - 0,18 (m, 1H):
42	517,11	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (ddd, J = 12,9, 7,4, 2,5 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (dt, J = 10,5, 8,9 Гц, 1H), 4,27 (td, J = 6,1, 3,1 Гц, 1H), 3,42 - 3,27 (m, 4H), 3,23 (dd, J = 18,6, 6,8 Гц, 1H), 3,00 (dd, J = 18,8, 1,6 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 0,28 - 0,20 (m,

		1H)
43	455,20	1H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d6) δ 9,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 - 7,86 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,07 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (p, J = 7,5 Гц, 2H), 1,44 - 1,29 (m, 4H).
44	495,10	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,00 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 2H), 7,39 (qd, J = 4,8, 2,5 Гц, 2H), 4,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,28 - 3,12 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 2,59 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 2H).
45	489,20	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 5,84 - 5,60 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 37,1, 18,8, 5,0 Гц, 1H), 3,12 (dd, J = 26,7, 18,9 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,34 - 1,19 (m, 4H).
46	489,20	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,9, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,41 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 3,34 (ddd, J = 37,1, 18,8, 5,0 Гц, 1H), 3,12 (dd, J = 26,7, 18,8 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,38 - 1,18 (m, 4H).

47	477,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,77 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,71 - 7,58 (m, 2H), 7,16 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 4,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,18 (t, J = 13,8 Гц, 2H), 2,92 (t, J = 7,5 Гц, 4H), 2,59 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 2H).
48	505,20	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 5,83 – 5,56 (m, 1H), 4,53 – 4,32 (m, 2H), 3,38 – 3,14 (m, 5H), 2,98 (dd, J = 26,7, 18,8 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H).
49	513,10	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,93 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,88 – 7,78 (m, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 2H), 5,86 – 5,60 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 3,40 (td, J = 18,8, 5,0 Гц, 1H), 3,33 – 3,25 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,11 – 2,94 (m, 1H), 2,95 – 2,78 (m, 1H), 2,61 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,48 (s, 3H).

Соединение #	ES/MS m/z	¹H-NMR
50	486,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,09 - 7,95 (m, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,26 (d, J = 6,7 Гц, 2H), 3,13 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,54 - 2,41 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H).

51	473,1	¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,87 (dd, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 8,9, 4,1, 2,6 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,08 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,41 (m, 5H), 1,63 – 1,39 (m, 4H).
52	483,1	¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,81 (dd, J = 6,5, 2,6 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,9, 4,0, 2,8 Гц, 1H), 7,12 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,53 – 4,41 (m, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 19,0, 6,9 Гц, 1H), 3,31 – 3,16 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,06 (p, J = 6,0 Гц, 1H), 1,54 – 1,45 (m, 2H), 1,38 – 1,30 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 1,10 (dt, J = 8,6, 6,0 Гц, 1H), 0,96 – 0,86 (m, 2H), 0,35 – 0,26 (m, 1H), -0,03 (s, 9H).; ¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 12,58 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,23 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,29 (dd, J = 7,0, 5,0 Гц, 1H), 3,30 (dd, J = 18,7, 6,8 Гц, 1H), 3,08 (d, J = 18,9 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,07 (p, J = 6,9, 6,3 Гц, 1H), 1,48 – 1,17 (m, 5H), 1,06 (dt, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 0,25 (td, J = 5,5, 2,0 Гц, 1H).
53	523,1	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 10,2, 6,5 Гц, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 2H), 3,49 – 3,34 (m, 4H), 3,01 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (q, J = 7,4 Гц, 2H).

54	499,1	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,1, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,23 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,20 (dd, J = 18,5, 6,8 Гц, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,64 (t, J = 3,9 Гц, 2H), 1,44 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 1,07 (dt, J = 8,6, 5,7 Гц, 1H).
55	520,1	¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,49 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,69 (t, J = 55,2 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,34 (s, 0H), 3,30 (s, 0H), 2,88 – 2,79 (m, 2H), 2,65 – 2,38 (m, 4H), 2,26 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,63 – 1,54 (m, 2H).
56	482,2	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,79 – 7,69 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,70 (t, J = 55,4 Гц, 1H), 4,30 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,31 (dd, J = 18,7, 6,8 Гц, 1H), 3,09 (d, J = 18,7 Гц, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,08 (p, J = 6,1 Гц, 1H), 1,35 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 1,29 (dd, J = 11,9, 4,9 Гц, 3H), 1,07 (dt, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 0,33 – 0,18 (m, 1H).
57	502	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 10,4, 6,4 Гц, 2H), 4,22 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,21 (dd, J = 18,6, 6,8 Гц, 1H), 3,00 (d, J = 18,6 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,64 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 1,44 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 1,07 (dt, J = 8,5, 5,8 Гц, 1H), 0,22 – 0,13 (m, 1H).

58	491,1	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 5,8, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (ddd, J = 9,2, 4,8, 2,7 Гц, 1H), 7,52 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,24 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 3,21 (dd, J = 18,5, 6,7 Гц, 1H), 3,00 (d, J = 18,6 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (q, J = 7,2, 6,7 Гц, 1H), 1,64 (d, J = 2,8 Гц, 2H), 1,45 (t, J = 4,0 Гц, 2H), 1,07 (dt, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 0,23 – 0,12 (m, 1H).
59	538,1	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,53 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,94 (t, J = 53,5 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,54 – 3,27 (m, 4H), 3,02 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,5 Гц, 2H).
60	478,1	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,66 (ddd, J = 8,9, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 3,34 – 3,10 (m, 6H), 3,04 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,5 Гц, 2H).
61	484	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 7,88 – 7,76 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 2H), 4,23 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 3,20 (dd, J = 18,6, 6,7 Гц, 1H), 3,00 (d, J = 18,6 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,11 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 1,64 (d, J = 2,9 Гц, 2H), 1,45 (t, J = 4,0 Гц, 2H), 1,12 – 1,01 (m, 1H), 0,17 (d, J = 6,9 Гц, 1H).

62	499,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,97 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,77 – 7,67 (m, 2H), 6,62 (t, J = 55,4 Гц, 1H), 4,50 (td, J = 5,8, 2,8 Гц, 1H), 3,54 (dd, J = 19,1, 6,9 Гц, 1H), 3,38 – 3,19 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 2H), 1,57 – 1,51 (m, 2H), 1,14 (dt, J = 8,7, 6,0 Гц, 1H), 0,34 (td, J = 6,6, 5,8, 2,0 Гц, 1H).
63	500,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d ₃) δ 8,51 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,90 (t, J = 53,5 Гц, 1H), 4,36 (ddt, J = 5,8, 3,7, 1,9 Гц, 1H), 3,32 (dd, J = 18,8, 6,8 Гц, 1H), 3,11 (d, J = 18,8 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,42 – 1,19 (m, 4H), 1,11 (dt, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 0,32 (td, J = 5,6, 2,1 Гц, 1H).
64	486,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,87 (dd, J = 6,8, 2,5 Гц, 1H), 7,57 – 7,44 (m, 1H), 7,21 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,11 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,51 (m, 8H), 1,64 (t, J = 4,0 Гц, 2H), 1,48 (t, J = 4,0 Гц, 2H).
65	488,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,65 – 7,32 (m, 2H), 4,21 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,11 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,51 (d, J = 13,1 Гц, 8H), 1,73 – 1,58 (m, 2H), 1,55 – 1,38 (m, 2H).

66	480,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,86 (dd, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3, 1,4 Гц, 2H), 7,30 (dd, J = 8,5, 6,8 Гц, 2H), 7,25 – 7,14 (m, 2H), 4,16 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,78 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,45 – 2,31 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).
67	481,9	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,46 (dd, J = 10,0, 6,4 Гц, 2H), 7,41 – 7,25 (m, 4H), 7,21 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,16 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,78 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 1,29 (s, 4H).
68	517,2	(NOTE: suspected mixture of rotamers) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,23 (s, 0H), 10,18 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,39 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,45 (dd, J = 17,8, 5,3 Гц, 1H), 8,24 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,14 (td, J = 53,1, 4,2 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 34,2 Гц, 1H), 3,19 (td, J = 20,5, 19,7, 6,7 Гц, 1H), 3,01 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 2,44 (d, J = 20,7 Гц, 3H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,65 (t, J = 4,4 Гц, 2H), 1,47 (dd, J = 16,1, 5,3 Гц, 2H), 1,16 – 1,03 (m, 1H), 0,22 (d, J = 19,8 Гц, 1H).
69	436,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,65 – 7,52 (m, 2H), 7,44 – 7,30 (m, 2H), 6,89 (td, J = 8,5, 8,1, 2,2 Гц, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 – 2,34 (m, 2H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,20 (t, J = 3,2 Гц, 2H).

70	437,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,72 – 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,15 (t, J = 8,9 Гц, 2H), 4,11 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,42 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 2,36 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 1,23 – 1,15 (m, 1H).
71	494,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,60 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,52 - 4,42 (m, 2H), 4,32 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,04 (d, J = 18,5 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,11 - 1,03 (m, 1H), 0,17 (t, J = 5,0 Гц, 1H).
72	485	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,39 (s, 2H), 8,17 (dd, J = 5,8, 2,7 Гц, 2H), 7,96 (ddd, J = 9,3, 4,9, 2,7 Гц, 2H), 7,52 (t, J = 9,1 Гц, 2H), 4,52 - 4,42 (m, 4H), 4,35 - 4,21 (m, 6H), 3,55 (s, 7H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,05 (d, J = 18,4 Гц, 2H), 2,40 (s, 6H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,08 (dt, J = 8,7, 5,9 Гц, 2H), 0,18 (dd, J = 10,8, 2,0 Гц, 1H), 0,17 (s, 1H).
73	496,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,39 (s, 2H), 7,60 (dd, J = 10,3, 6,4 Гц, 4H), 4,52 - 4,42 (m, 4H), 4,35 - 4,19 (m, 7H), 3,55 (s, 7H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 3,05 (d, J = 18,6 Гц, 2H), 2,39 (s, 7H), 2,15 (s, 2H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,66 (s, 6H), 1,08 (dt, J = 8,5, 5,8 Гц, 2H), 0,17 (t, J = 5,7 Гц, 2H).

74	452,99	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,82 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,34 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,12 (dt, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,91 – 2,80 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,40 – 2,34 (m, 2H), 1,31 – 1,22 (m, 2H), 1,22 – 1,14 (m, 2H).
75	444,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,08 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,10 (q, J = 1,3 Гц, 1H), 7,90 (dt, J = 6,6, 2,5 Гц, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 3H), 4,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,25 (t, J = 3,2 Гц, 2H), 1,20 (t, J = 3,5 Гц, 2H).
76	454,99	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,6, 2,3 Гц, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 5H), 1,25 (t, J = 3,1 Гц, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).
77	454,99	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (dd, J = 9,6, 2,3 Гц, 2H), 6,97 – 6,86 (m, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,44 – 2,32 (m, 5H), 1,25 (t, J = 3,1 Гц, 2H), 1,22 – 1,12 (m, 2H).
78	532,23	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d ₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 6,0, 2,1 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,82 (t, J = 54,7 Гц, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 3,40 – 3,19 (m, 5H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,08 (dt, J = 13,1, 6,2 Гц, 1H), 1,08 (dt,

		$J = 8,6, 5,9 \text{ Гц, } 1\text{H}), 0,31 - 0,22 \text{ (m, } 1\text{H}).$
79	474,14	$1\text{H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d}_3\text{) } \delta$ $8,36 \text{ (s, } 1\text{H}), 8,11 - 8,04 \text{ (m, } 1\text{H}), 7,93 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,92 - 7,84 \text{ (m, } 1\text{H}), 7,55 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,32$ $\text{(t, } J = 9,0 \text{ Гц, } 1\text{H}), 4,29 \text{ (m, } 1\text{H}), 3,31 \text{ (dd, } J$ $= 18,4, 6,8 \text{ Гц, } 1\text{H}), 3,09 \text{ (d, } J = 18,5 \text{ Гц, } 1\text{H}), 2,50 \text{ (s, } 3\text{H}), 2,10 \text{ (m, } 1\text{H}), 1,33 \text{ (d, } J =$ $19,4 \text{ Гц, } 4\text{H}), 1,06 \text{ (q, } J = 6,5 \text{ Гц, } 1\text{H}), 0,25$ $\text{(s, } 1\text{H}).$
80	550,17	$1\text{H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d}_3\text{) } \delta$ $8,52 \text{ (t, } J = 5,7 \text{ Гц, } 1\text{H}), 8,43 \text{ (s, } 1\text{H}), 8,41 \text{ (d, } J = 5,5 \text{ Гц, } 1\text{H}), 8,09 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,75 \text{ (s, } 1\text{H}),$ $6,92 \text{ (t, } J = 53,4 \text{ Гц, } 1\text{H}), 4,35 \text{ (tt, } J = 6,0, 1,9$ $\text{Гц, } 1\text{H}), 3,43 - 3,28 \text{ (m, } 3\text{H}), 3,24 \text{ (dd, } J =$ $18,7, 6,8 \text{ Гц, } 1\text{H}), 3,07 - 2,97 \text{ (m, } 1\text{H}), 2,57$ $\text{(s, } 3\text{H}), 2,15 - 2,04 \text{ (m, } 1\text{H}), 1,10 \text{ (dt, } J =$ $8,6, 5,8 \text{ Гц, } 1\text{H}), 0,31 \text{ (td, } J = 5,5, 2,1 \text{ Гц, } 1\text{H}).$
81	467,11	$1\text{H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d}_3\text{) } \delta$ $8,27 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,92 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,77 \text{ (ddd, } J =$ $13,1, 7,4, 2,5 \text{ Гц, } 1\text{H}), 7,55 \text{ (s, } 1\text{H}), 7,37 -$ $7,29 \text{ (m, } 1\text{H}), 7,25 \text{ (dt, } J = 10,5, 8,9 \text{ Гц, } 1\text{H}),$ $3,31 \text{ (dd, } J = 18,7, 6,8 \text{ Гц, } 1\text{H}), 3,08 \text{ (d, } J =$ $18,6 \text{ Гц, } 1\text{H}), 2,49 \text{ (s, } 3\text{H}), 2,08 \text{ (q, } J = 7,7$ $\text{Гц, } 1\text{H}), 1,39 - 1,33 \text{ (m, } 2\text{H}), 1,33 - 1,23 \text{ (m, } 2\text{H}), 1,06 \text{ (dt, } J = 8,6, 5,8 \text{ Гц, } 1\text{H}), 0,25 \text{ (td, } J$ $= 5,5, 2,1 \text{ Гц, } 1\text{H}).$

82	463,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,87 (dd, J = 6,7, 2,6 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J = 8,9, 4,2, 2,7 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,06 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,51 (m, 5H), 1,54 (s, 6H).
83	465,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,47 (dd, J = 10,0, 6,3 Гц, 2H), 4,20 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,06 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (m, 5H), 1,54 (s, 6H).
84	489,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,83 - 7,71 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,14 (td, J = 9,1, 2,1 Гц, 1H), 4,22 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,96 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,54 - 2,37 (m, 2H), 1,51 - 1,24 (m, 4H).
85	503,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 1,45 – 1,28 (m, 4H).
86	471,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,20 – 7,99 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28 – 7,10 (m, 2H), 4,25 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,96 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,48 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 1,49 – 1,27 (m, 4H).

87	483,12	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,05 (s, 1H), 10,13 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,88 – 7,75 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 4,89 (dt, J = 13,0, 6,8 Гц, 4H), 4,21 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 3,11 (dd, J = 18,5, 6,7 Гц, 1H), 2,90 (d, J = 18,5 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 1,05 (dt, J = 8,1, 5,5 Гц, 1H), 0,19 – 0,12 (m, 1H).
88	487,12	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,05 (a, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 6,9, 2,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 7,38 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 4,94 – 4,84 (m, 4H), 4,12 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,82 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,65 (dt, J = 3,6, 1,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,41 – 2,33 (m, 2H), 2,31 (dt, J = 3,3, 1,5 Гц, 1H).
89	537,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 6,3, 2,6 Гц, 1H), 7,95 – 7,87 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,27 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 7,10 (t, J = 54,7 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,49 – 3,28 (m, 4H), 3,00 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,46 (q, J = 7,4 Гц, 2H).
90	473,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 4,31 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,08 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,48 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 1,37 (d, J = 13,0 Гц, 4H).

91	489,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,42 - 8,34 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 10,6, 9,1 Гц, 1H), 4,30 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,08 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,49 (q, J = 7,4 Гц, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 4H).
92	430,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) 7,48 (dd, J = 10,0, 6,4 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,10 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,50 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 1,32 - 1,22 (m, 2H), 1,17-1,11 (m, 2H).
93	455,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,80 (td, J = 8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,07 (ddd, J = 10,9, 8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 4,22 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 1,48 - 1,29 (m, 4H).
94	428,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,72 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,88 (dt, J = 6,7, 2,4 Гц, 1H), 7,51 (ddt, J = 8,9, 4,3, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,22 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 3,10 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 4,53 (t, J = 7,5 Гц, 3H), 1,32 - 1,09 (m, 4H).
95	489,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,79 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 2H), 7,22 - 7,11 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,30 - 3,00 (m, 4H), 3,02 - 2,90 (m, 1H), 2,60 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,15 - 2,03 (m, 2H), 1,05 (dt, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 0,14 (td, J = 5,4, 2,1 Гц, 1H).

96	507	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 7,88 - 7,76 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,25 (dd, J = 11,1, 3,8 Гц, 1H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 2,98 (d, J = 16,1 Гц, 1H), 2,95 - 2,79 (m, 1H), 2,60 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,05 (dt, J = 8,4, 5,7 Гц, 1H), 0,13 (td, J = 5,3, 2,1 Гц, 1H).
98	485,1	¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 7,87 (dd, J = 6,7, 2,7 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,51 (ddd, J = 9,0, 4,1, 2,5 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,03 - 2,92 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,47 (quin, J = 7,4 Гц, 2H), 1,48 - 1,27 (m, 4H).
99	449,2	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,22 - 7,10 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,14 (dd, J = 18,5, 6,7 Гц, 2H), 2,93 (d, J = 17,5 Гц, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,09 (p, J = 6,1 Гц, 1H), 1,30 - 1,16 (m, 5H), 1,06 (dt, J = 8,6, 5,8 Гц, 1H), 0,16 (td, J = 5,3, 2,0 Гц, 1H).
100	500,00	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,96 (s, 2H), 9,60 (s, 1H), 7,76 - 7,64 (m, 4H), 7,16 (t, J = 8,8 Гц, 4H), 4,21 (s, 2H), 3,25 (d, J = 13,6 Гц, 6H), 3,04 (dd, J = 18,5, 6,7 Гц, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,21 (s, 1H), 1,15 - 1,00 (m, 2H), 0,15 (s, 2H).

101	471,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,61 – 7,58 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 2H), 7,11 (dt, J = 8,6, 2,2 Гц, 1H), 4,12 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,40 – 2,33 (m, 2H), 1,30 – 1,22 (m, 2H), 1,22 – 1,16 (m, 2H).
102	487,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 7,74 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,29 (t, J = 1,9 Гц, 1H), 4,12 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 1,22 – 1,13 (m, 2H).
103	469,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (t, J = 55,9 Гц, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 2H), 1,23 – 1,14 (m, 2H).
104	452,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 3,7 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,82 – 3,65 (m, 4H), 3,16 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,36 (s, 3H).
105	461,02	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,53 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,34 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 4,08 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,94 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,53 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (p, J = 7,6 Гц, 2H), 1,23 (q, J = 4,4 Гц,

		2H), 0,88 (q, J = 4,4 Гц, 2H).
106	473,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,44 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).
107	471,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,67 (ddd, J = 8,4, 6,8, 1,6 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (ddd, J = 8,3, 6,7, 1,6 Гц, 1H), 7,21 (td, J = 8,1, 1,4 Гц, 1H), 4,14 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,37 (p, J = 7,6 Гц, 2H), 1,30 – 1,23 (m, 2H), 1,20 (dd, J = 5,9, 2,3 Гц, 2H).
111	473,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,26 (m, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 2H).
112	455,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (ddd, J = 6,8, 2,7, 1,7 Гц, 1H), 7,65 (dtd, J = 8,8, 2,6, 1,3 Гц, 1H), 7,28 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,08 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,65 (s, 7H), 2,57 – 2,41 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

113	439,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,5 Гц, 1H), 7,45 (ddt, J = 8,4, 4,0, 1,7 Гц, 1H), 7,30 (dt, J = 10,5, 9,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,53 – 2,43 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).
114		¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,99 – 7,86 (m, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 4,3 Гц, 1H), 7,30 – 7,16 (m, 1H), 6,98 (t, J = 54,8 Гц, 1H), 4,21 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,06 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 1,54 (s, 6H).
115	509,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,00 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (t, J = 55,9 Гц, 1H), 4,14 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,20 (td, J = 14,9, 11,8 Гц, 2H), 3,01 – 2,84 (m, 4H), 2,59 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (p, J = 7,5 Гц, 2H).
116	527,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 6,6, 2,6 Гц, 1H), 7,79 (q, J = 4,7 Гц, 2H), 7,42 – 7,01 (m, 2H), 4,14 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,20 (q, J = 14,6 Гц, 2H), 2,92 (t, J = 7,7 Гц, 4H), 2,59 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (p, J = 7,4 Гц, 2H).
117	484,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,05 (s, 1H), 8,11 – 7,99 (m, 2H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,13 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,12 – 2,75 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Гц, 2H).

118	468,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 13,2, 7,4, 2,6 Гц, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,30 (dt, J = 10,5, 9,0 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,80 (d, J = 1,1 Гц, 2H), 3,13 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,10 – 2,76 (m, 4H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Гц, 2H).
119	499,24	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d ₃) δ 8,93 (s, 1H), 8,60 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 6,2, 2,1 Гц, 1H), 6,94 (s, 4H), 6,88 (t, J = 53,2 Гц, 1H), 4,93 (dd, J = 12,1, 8,3 Гц, 2H), 4,81 (dd, J = 7,9, 3,9 Гц, 2H), 4,31 (tt, J = 6,0, 1,8 Гц, 1H), 3,37 (dd, J = 18,8, 6,8 Гц, 1H), 3,23 – 3,09 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,12 (dq, J = 8,0, 6,1 Гц, 1H), 1,09 (dt, J = 8,6, 5,9 Гц, 1H), 0,33 – 0,21 (m, 1H).
120	497,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,98 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,58 (ddd, J = 9,0, 4,3, 2,6 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,20 (q, J = 14,2 Гц, 2H), 2,93 (dt, J = 30,3, 7,1 Гц, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 2H).
121	481,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,20 (q, J = 14,4 Гц, 2H), 2,93 (dt, J = 30,5, 7,1 Гц, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 2H).

124	524,9	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,53 (ddd, J = 15,3, 13,6, 11,9 Гц, 2H), 3,22 – 3,00 (m, 7H), 2,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Гц, 2H).
125	509,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,89 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,5 Гц, 1H), 7,45 (dq, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (dt, J = 10,6, 9,1 Гц, 1H), 4,23 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,63 – 3,37 (m, 2H), 3,18 – 2,97 (m, 7H), 2,90 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,50 – 2,43 (m, 2H).
126	462,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,25 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,95 – 7,77 (m, 2H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 4,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,32 – 1,23 (m, 2H), 1,23 – 1,16 (m, 2H).
127	529,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,76 (ddd, J = 9,2, 8,2, 5,7 Гц, 1H), 7,24 - 7,03 (m, 1H), 4,24 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,90 (td, J = 14,4, 6,7 Гц, 2H), 2,82 - 2,71 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,5 Гц, 2H).
128	477,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,86 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 4,30 – 4,07 (m, 3H), 3,07 – 2,92 (m, 2H), 2,76 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51 – 2,40 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 0,98 (m, 6H).

129	528,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,09 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,86 – 7,65 (m, 2H), 4,13 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,27 – 3,12 (m, 2H), 2,98 – 2,84 (m, 4H), 2,59 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,37 (p, J = 7,6 Гц, 2H).
130	497,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,27 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,53 (tdt, J = 13,8, 8,5, 4,2 Гц, 2H), 3,34 (qd, J = 12,2, 3,4 Гц, 2H), 3,15 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (p, J = 7,4 Гц, 2H).
131	481,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,14 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,6 Гц, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 1H), 7,30 (dt, J = 10,6, 9,0 Гц, 1H), 4,27 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 2H), 3,34 (dt, J = 15,2, 12,3 Гц, 2H), 3,15 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,53 (s, 4H), 2,50 (p, J = 7,5 Гц, 1H).
132	490,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 6,8, 2,6 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (ddd, J = 9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 7,29 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 4,27 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 4,15 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,81 (dd, J = 12,0, 1,7 Гц, 1H), 3,13 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Гц, 2H), 1,66 (d, J = 1,0 Гц, 3H).

133	474,1	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 7,91 (ddd, J = 13,1, 7,4, 2,6 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,46 (dddd, J = 9,0, 4,1, 2,6, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (dt, J = 10,5, 9,0 Гц, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 2H), 4,15 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,81 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,13 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,49 (p, J = 7,4 Гц, 2H), 1,66 (d, J = 1,0 Гц, 3H).
134	556,2	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,15 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,21 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,15 (t, J = 53,1 Гц, 1H), 5,85 – 5,57 (m, 1H), 4,55 – 4,40 (m, 2H), 3,37 – 3,25 (m, 4H), 3,22 (dd, J = 18,8, 5,0 Гц, 0H), 3,00 (dd, J = 26,6, 18,8 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H).
135	487,1	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,97 – 7,84 (m, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,30 (qd, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,14 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,2 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H).
136	487,1	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 13,1, 7,7 Гц, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,26 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 3,22 – 3,06 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,0, 6,6 Гц, 2H), 2,01 (s, 3H).
137	501,0	¹H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d₆) δ 9,13 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,91 (ddt, J = 12,8, 7,7, 2,3 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 1H), 4,26 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,12 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,82 (d, J = 4,6, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,2 Гц, 2H), 1,95 (s,

		3H).
138	501,0	¹ H ЯМР (400 МГц, Ацетон-d ₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00 – 7,83 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,55 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,21 (m, 1H), 4,26 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,12 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,82 (d, J = 2,9 Гц, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,47 (p, J = 7,3 Гц, 2H), 1,95 (s, 3H).
140	499,1	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 7,48 (dd, J = 10,0, 6,3 Гц, 2H), 4,22 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 2H), 3,09 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,91 (td, J = 14,4, 6,9 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (t, J = 7,5 Гц, 2H).
145	450,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,02 (s, 1H), 9,15 (s, 0,6H), 9,02 (s, 0,4H), 7,89 – 7,75 (m, 1H), 7,48 – 7,32 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,09 (m, 0,6H), 3,92 (m, 1,4H), 3,52 (m, 1,4H), 3,19 (m, 0,6H), 2,97 (m, 2H), 2,44 (m, 5H), 1,62 (s, 1H), 1,42 (s, 2H).
147	528,19	¹ H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,59 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,64 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,40 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,43 (td, J = 14,9, 11,0 Гц, 2H), 3,21 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,97 – 2,81 (m, 5H), 2,73 (s, 3H), 2,52 (p, J = 7,6 Гц, 2H).

150	523,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 8,22 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,16 (t, J = 53,1 Гц, 1H), 5,92 – 5,62 (m, 1H), 4,87 (dd, J = 12,2, 8,4 Гц, 2H), 4,77 (dd, J = 7,9, 2,4 Гц, 2H), 4,56 – 4,42 (m, 2H), 3,45 (ddd, J = 37,2, 18,9, 5,0 Гц, 1H), 3,22 (dd, J = 26,5, 18,9 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H).
151	450,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,03 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,82 (ddd, J = 14,3, 7,8, 2,2 Гц, 1H), 7,49 – 7,34 (m, 2H), 4,21 – 4,04 (m, 4H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,96 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 2,47 – 2,39 (m, 5H), 1,62 (s, 3H).
152	450,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,93 – 7,74 (m, 1H), 7,51 – 7,34 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,84 (dd, J = 25,0, 6,6 Гц, 2H), 4,62 (dd, J = 31,2, 6,6 Гц, 2H), 4,24 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 3,30 – 3,20 (m, 1H), 3,10 (d, J = 18,7 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,11 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 1,07 (dt, J = 8,4, 5,7 Гц, 1H), 0,15 (q, J = 3,6, 1,9 Гц, 1H).

Биологические примеры

Количественный анализ ДНК HBV

[0477] Клеточную линию HepG2, сверхэкспрессирующую рецептор связывания вируса HBV - На таурохолат котранспортирующий полипептид (NTCP), выращивали до конфлюентности в среде для роста DMEM, среде Игла, модифицированной по способу Дульбекко, без пирувата натрия (Life Technologies, Rockville, MD), дополненной 10% FBS (Thermo Scientific, Waltham, MD), 1% пенициллином/стрептомицином (Life Technologies, Rockville, MD) и 2 mM L-глутамина (Life

Technologies, Rockville, MD) в колбах T175. Клетки инфицировали вирусными частицами HBV AD38 (Texcell, Frederick, USA) в количестве 4000 эквивалентов генома на клетку. После того как вирусная инфекция произошла в течение 4 дней, инфицированные клетки собирали из колб посредством трипсинизации, дважды промывали OptiMEM (Life Technologies, Rockville, MD) и повторно суспендировали в DMEM, содержащей 2% FBS и 1% ДМСО при плотности 0,25E6 кл/мл. Инфицированные клетки высевали на 384-луночные планшеты с коллагеновым покрытием (Greiner, Austria) при плотности 20000 клеток/луночка, содержащие серийно разведенные соединения согласно настоящему изобретению или ДМСО (0,5%) в конечном объеме 80 мкл. Планшеты для анализа инкубировали в течение 5 дней и антивирусную активность тестируемых соединений анализировали путем обнаружения присутствия ДНК HBV в культуральном супернатанте с использованием набора для количественного определения нуклеиновых кислот QuantiGene™ 2.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA).

[0478] Культуральный супернатант собирали и обрабатывали лизирующим буфером, содержащим протеиназу К (Affymetrix, Santa Clara, CA). Супернатант инкубировали с зондами, специфическими к ДНК вируса HBV (Affymetrix, Santa Clara, CA), в течение 30 минут при 55 °C. За этим следовало добавление 0,2 М NaOH в течение 30 минут при комнатной температуре для денатурации ДНК с последующим добавлением нейтрализующего буфера (Affymetrix, Santa Clara, CA). Затем полученный лизированный и нейтрализованный супернатант добавляли в 384-луночные планшеты QuantiGene™ 2.0, покрытые захватывающими олигонуклеотидами, и инкубировали в течение ночи при 55 °C. Набор зондов, специфических к HBV, состоит из олигонуклеотидов Capture Extender (CE) и блокирующих зондов. После инкубации в течение ночи луночки инкубировали в течение одного часа последовательно с зондами преамплификации, амплификации и мечеными зондами, конъюгированными с щелочной фосфатазой, с промывкой между инкубациями. После заключительной стадии промывки добавляли субстрат щелочной фосфатазы (Luminol APS5) и полученный сигнал люминесценции считывали в считывающем устройстве EnVision Multilabel Plate Reader (PerkinElmer, Santa Clara, CA). Значения EC50 рассчитывали путем подгонки кривых доза-ответ к уравнению с четырьмя параметрами. Все значения EC50 представляют собой средние геометрические значения минимум

четырёх определений. Значения EC50 для некоторых соединений по настоящему изобретению представлены в таблице ниже.

Соединение	EC50- NTCP (нМ)
1	27,1
2	15,9
3	14,9
4	63,6
5	8,8
6	11,1
7	5,8
8	72,0
9	103,4
10	56,1
11	7,7
12	5,0
13	252,3
14	8,8
15	45,8
16	456,1
17	64,5
18	33,2
19	167,3
20	49,4
21	20,1
22	37,0
23	66,0
24	43,7
25	407,9
26	14,6
27	32,3
28	112,0

29	3,1
30	58,1
31	3,2
32	8,5
33	27,2
34	202,2
35	109,1
36	24,0
37	5,6
38	13,0
39	2,1
40	1,9
41	7,5
42	2,1
43	23,2
44	31,0
45	9,1
46	263,8
47	56,3
48	6,5
49	69,1

Соединение	EC50- NTCP (нМ)
50	53,7
51	75,9
52	7,7
53	3,2
54	7,8
55	54,3
56	87,1
57	9,9

58	27,3
59	23,8
60	1,8
61	12,3
62	78,6
63	71,1
64	30,1
65	36,8
66	6,5
67	6,5
68	110,4
69	49,9
70	63,2
71	15,4
72	69,8
73	15,8
74	42,0
75	106,5
76	31,9
77	19,0
78	16,4
79	47,8
80	8,7
81	17,5
82	133,3
83	198,9
84	31,0
85	293,6
86	184,0
87	12,5
88	8,7

89	2,9
90	182,6
91	91,1
92	6,4
93	253,9
94	5,8
95	33,7
96	16,5
98	30,6
99	51,3
100	3,7
101	29,8
102	111,9
103	40,8
104	96,4
105	170,2
106	123,9
107	145,9
111	153,7
112	29,9
113	45,1
114	156,5
115	49,9
116	24,2
117	13,1
118	26,1
119	25,8
120	12,3
121	14,4
124	11,9
125	23,1

126	165,8
127	32,3
128	169,9
129	20,4
130	10,4
131	10,6
132	8,3
133	16,5
134	23,8
135	79,9
136	70,1
137	158,2
138	159,8
140	12,2
145	46,3
147	102,7
150	74,3
151	30,6
152	65,1

Анализ стабильности в печени

Метаболическая стабильность некоторых соединений, раскрытых в данном документе, была оценена *in vitro* в объединенных криоконсервированных гепатоцитах с использованием метода оценки периода полувыведения *in vitro*. Инкубации проводили при 37 °С и конечные концентрации в инкубациях составляли 1×10^6 клеток/мл и 1 мМ тестируемой концентрации соединения. Аликвоты последовательно удаляли через 0, 1, 3 и 6 часов и анализировали методом ЖХ-МС/МС. Период полувыведения *in vitro* определяли путем измерения скорости исчезновения соединения и затем масштабировали до прогнозируемого клиренса печени с использованием «хорошо перемешанной» модели. Данные представлены в таблице ниже. Указанные данные могут быть использованы для сравнения относительной метаболической стабильности соединений. Для справки, 39,5 часа - это максимальный обнаруживаемый период

полувыведения для данного анализа. Как таковые, соединения, имеющие значение 39,5, могут иметь период полувыведения, превышающий 39,5 ч.

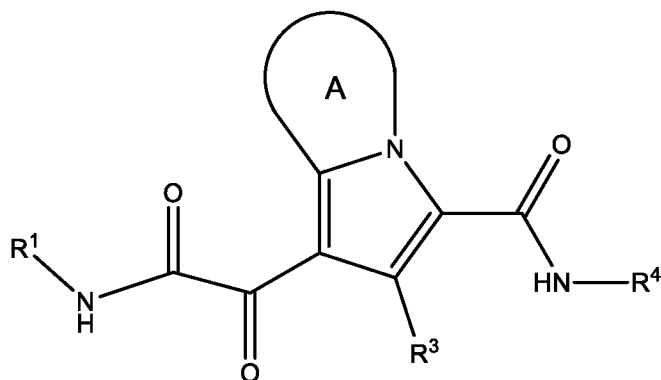
Соединение	t _{1/2} (часов)	Соединение	t _{1/2} (часов)
1		75	17,3
2	15	76	19,5
3	35,1	77	22,1
4	7,3	78	4,8
5	5,2	79	14,9
6	8,2	80	6,3
7	4,8	81	8,0
8	0,4	82	
9	11,7	83	19,2
10	1	84	10,7
11	0,7	85	
12	6,4	86	9,4
13	16,4	87	6,3
14	2,1	88	9,9
15	0,5	89	10,3
16	11,8	90	31,4
17	0,6	91	19,6
18	6	92	2,2
19	18,3	93	29,9
20	14,3	94	2,9
21	17,1	95	28,8
22	2,7	96	22,6

23	9,6	98	14,8
24	5	99	9,6
25	9,1	100	3,1
26	8,2	101	7,0
27	0,9	102	4,8
28	11,8	103	8,5
29	16,1	104	
30	27,2	105	24,3
31	8,6	106	
32	8,8	107	9,8
33	4,3	111	10,1
34	18,1	112	
35	39,5	113	
36	26,5	114	
37	10,9	115	39,5
38	13,8	116	39,5
39	4,2	117	10,5
40	5,2	118	15,2
41	4,9	119	11,0
42	3,5	120	13,5
43	16	121	19,8
44	39,5	124	1,0
45	13,3	125	1,9
46	16	126	10,7
47	39,5	127	15,2

48	7,9	128	
49	39,5	129	20,8
50	15,3	130	6,60
51	9,5	131	7,60
52	4,2	132	7,70
53	10,8	133	12,5
54	6,7	134	17,9
55	15,5	135	39,5
56	39,5	136	39,5
57	8,0	137	7,4
58	38,5	138	17,9
59	22,3	140	13,5
60	3,9	145	9,7
61	5,4	147	24,8
62	5,3	150	16,6
63	11,2	151	5,0
64	13,2	152	10,5
65	14,8		
66	1,4		
67			
68	5,2		
69	17,0		
70	39,5		
71	7,3		
72	39,5		

73	16,1		
74	22,2		

1. Соединение формулы (I)



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} ;

каждый R^{1A} независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-CN$, C_{1-2} галогеналкил, $-C(O)NR^X R^Y$, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1A} представляют собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^{1B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 $-OH$ или $-NR^a R^b$, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} алкокси, C_{1-2} галогеналкил, C_{3-6} циклоалкил, $-C(O)NR^X R^Y$ или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не

более 1 R^{1B} представляют собой C_{3-6} циклоалкил или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо, C_{1-4} галогеналкил, $-C(O)H$, $-C(O)C_{1-4}$ алкил, $-C(O)OC_{1-4}$ алкил или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1C} представляют собой 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^X независимо представляет собой $-H$, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Y независимо представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

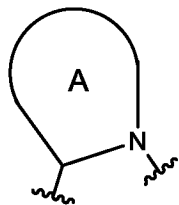
или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-OH$, $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^a представляет собой $-H$, C_{1-3} алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^b представляет собой $-H$ или C_{1-3} алкил; или

R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;



фрагмент представляет собой пирролидин или 5-7-членный бициклический гетероцикл, содержащий один атом азота, необязательно замещенный 1-6 группами R^2 ;

где каждый R^2 независимо представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, -ОН, или $-OC_{1-3}$ алкил;

R^3 представляет собой -Н, галоген или C_{1-4} алкил;

R^4 представляет собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} ; и

каждый R^{1D} , R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой -CN, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} .

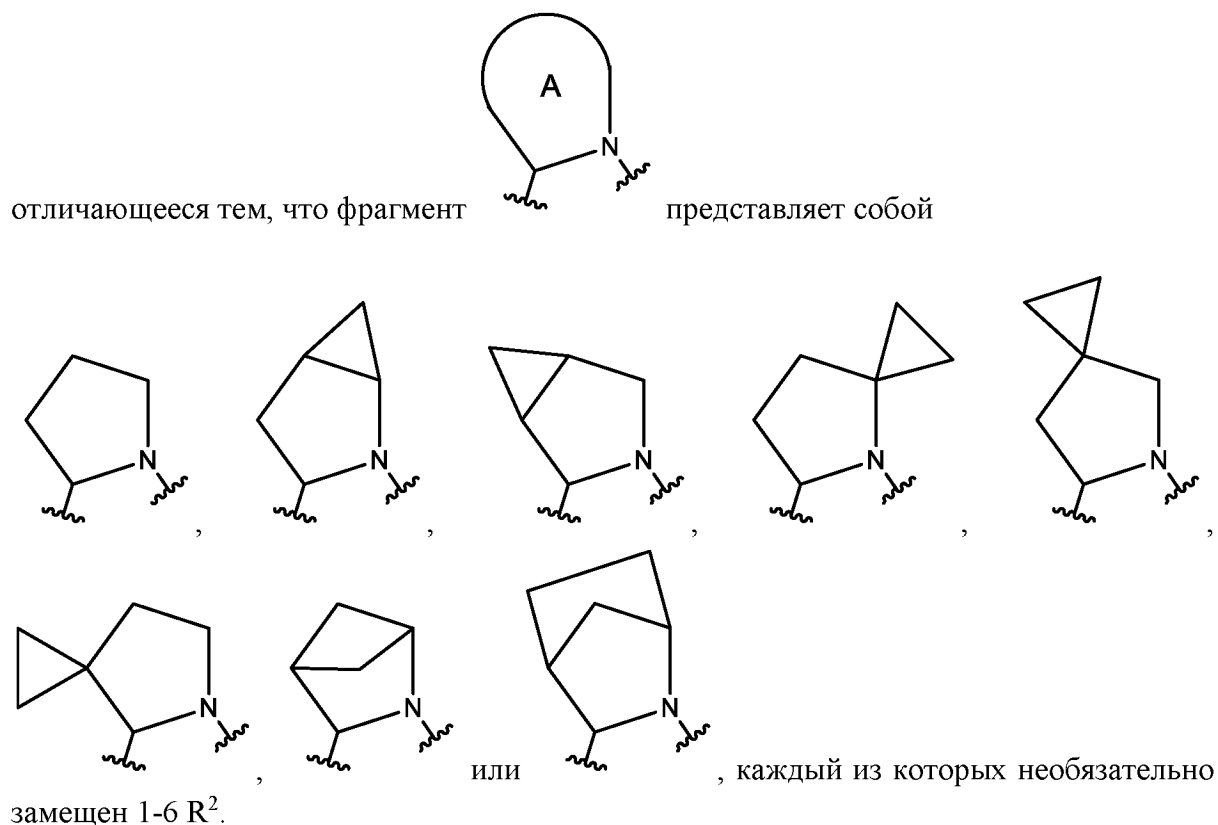
3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{4A} .

4. Соединение по любому из п.п. 1 - 3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^{4A} независимо представляет собой Cl, F, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ или -CN.

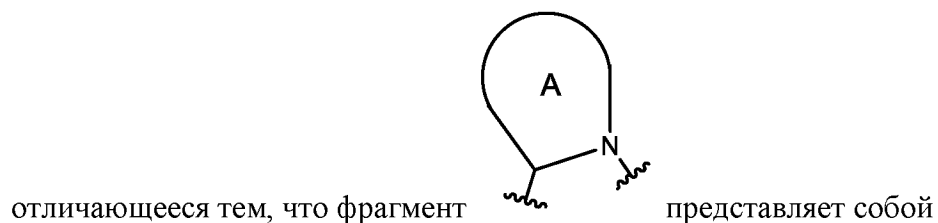
5. Соединение по любому из п.п. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-Cl$ или $-CH_3$.

6. Соединение по любому из п.п. 1 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $-CH_3$.

7. Соединение по любому из п.п. 1 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль,

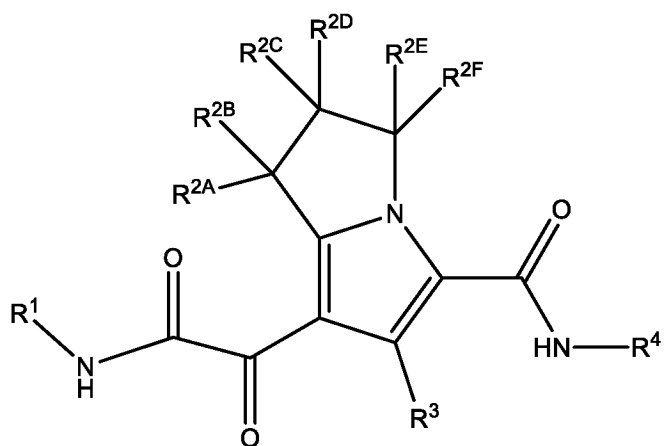


8. Соединение по любому из п.п. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль,





9. Соединение по любому из п.п. 1 - 8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что соединение представляет собой соединение формулы (II)



Формула II

где:

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A}, C₃₋₈ циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B}, или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C};

каждый R^{1A} независимо представляет собой галоген, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-2} галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1A} представляют собой C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , или 5-12-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1B} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 $-\text{OH}$ или $-\text{NR}^a\text{R}^b$, C_{1-4} алкокси, C_{1-2} галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^X\text{R}^Y$ или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} , при условии, что не более 1 R^{1B} представляют собой 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} ;

каждый R^{1C} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, оксо, C_{1-4} галогеналкил, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ алкил;

каждый R^X независимо представляет собой $-\text{H}$, C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^Y независимо представляет собой $-\text{H}$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

или R^X и R^Y вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z

где каждый R^Z независимо представляет собой галоген, метил, этил, оксо, $-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ алкил или 3-8-членный моноциклический

или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^a представляет собой $-H$, C_{1-3} алкил или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

каждый R^b представляет собой $-H$ или C_{1-3} алкил; или

R^a и R^b вместе образуют 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно замещенный 1-3 R^Z ;

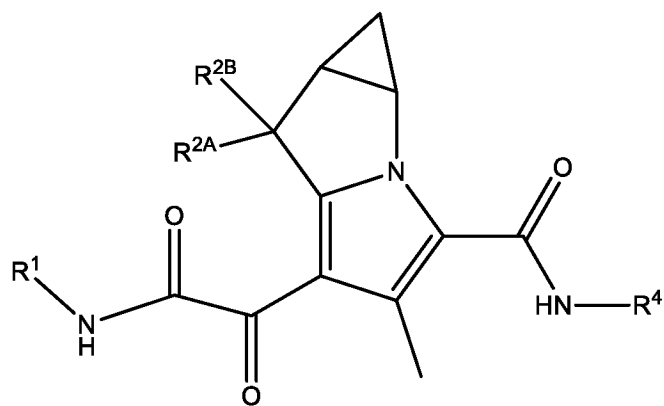
каждый из R^{2A} , R^{2B} , R^{2C} , R^{2D} , R^{2E} и R^{2F} независимо представляет собой $-H$, галоген, C_{1-3} алкил, $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкил, или R^{2C} или R^{2D} могут быть взяты вместе с R^{2E} или R^{2F} с образованием циклопропильной группы;

R^3 представляет собой галоген или метил;

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-5 R^{4A} , или пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} ; и

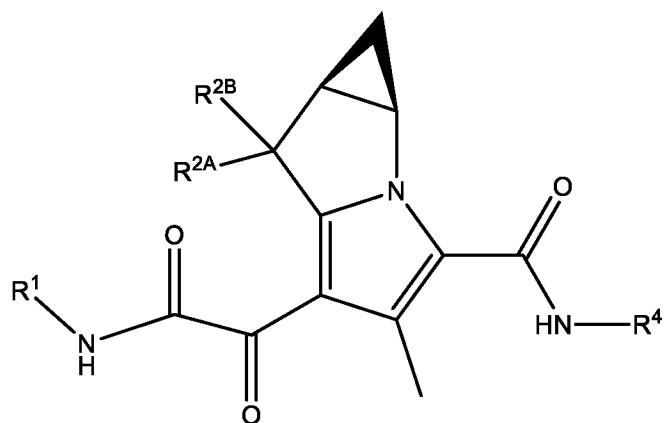
каждый R^{1D} , R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой $-CN$, галоген, C_{1-4} алкил, $-OC_{1-4}$ алкил, $-OC_{1-4}$ галогеналкил или C_{1-4} галогеналкил.

10. Соединение по любому из п.п. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (III):



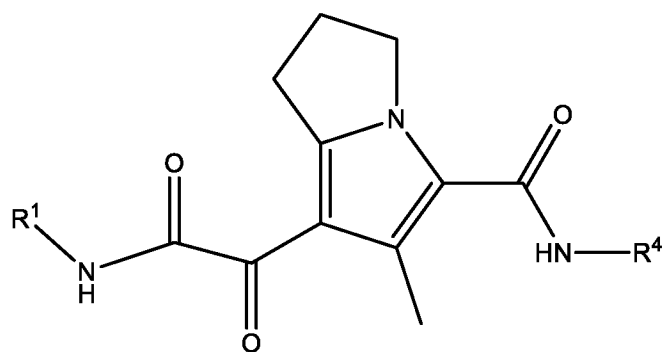
Формула III

11. Соединение по любому из п.п. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (IIIa):



Формула IIIa

12. Соединение по любому из п.п. 1 - 9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (IV):



Формула IV

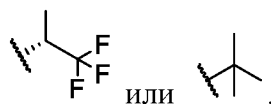
13. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} , или 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} .

14. Соединение по любому из п.п. 1 - 13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} .

15. Соединение по любому из п.п. 1 - 14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой метил, этил, пропил, бутил или пентил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} .

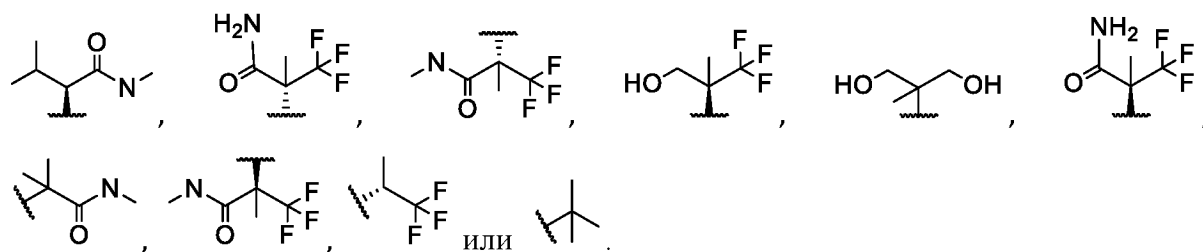
16. Соединение по любому из п.п. 1 - 15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой этил или бутил, необязательно замещенный C_{1-2} галогеналкилом.

17. Соединение по любому из п.п. 1 - 16 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой



18. Соединение по любому из п.п. 1 - 15 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой этил, пропил или бутил, необязательно замещенный 1-3 R^{1A} , где каждый R^{1A} независимо представляет собой C_{1-2} галогеналкил, -OH, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_{1-3}\text{алкил})$ или $-C(O)N(C_{1-3}\text{алкил})_2$.

19. Соединение по любому из п.п. 1 - 16 или 18 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой



20. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B} .

21. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1-3 R^{1B} .

22. Соединение по любому из п.п. 1 - 12, 20 или 21 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^{1B} независимо представляет собой галоген, C_{1-3} алкил, замещенный $-NR^aR^b$, $-C(O)NR^xR^y$, или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D} .

23. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 20 - 22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^{1B} независимо представляет собой фтор, $-CH_2NR^aR^b$ или $-C(O)NR^XR^Y$.

24. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 20 - 23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

R^a представляет собой метил или 4-7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1Z} ;

R^b представляет собой $-H$; или

R^a и R^b вместе образуют 4-7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1Z} ;

R^X представляет собой метил или 4-7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1Z} ;

R^Y представляет собой $-H$;

или R^X и R^Y вместе образуют 4-7-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1Z} .

25. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 20 - 24 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что 1 или 2 R^{1B} необязательно представляют собой фтор и один R^{1B} представляет собой $-CH_2NR^aR^b$, где R^a представляет собой тиазепин, замещенный 1-3 оксо или метильными группами, или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан и R^b представляет собой $-H$ или R^a и R^b вместе образуют 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан.

26. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 20 - 25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что 1 или 2 R^{1B} необязательно представляют собой фтор и один R^{1B} представляет собой $-C(O)NR^XR^Y$, где R^X представляет собой метил или тиагептан-1-ил, необязательно замещенный 1-3 оксо или метильными группами, R^Y представляет собой $-H$, или R^X и R^Y вместе образуют 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, 2-тиа-6-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, азетидинил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-1-ил, 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептан-1-ил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, которые независимо представляют собой фтор, оксо, метил или $-S(O)_2CH_3$.

27. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 20 - 23 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и $-C(O)NR^XR^Y$, где R^X представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z , и R^Y представляет собой $-H$ или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 R^Z .

28. Соединение по любому из п.п. 1-12, 20 - 23 или 27 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклобутил, замещенный 2 галогенами и $-C(O)NR^XR^Y$, где R^X представляет собой C_{1-3} алкил и R^Y представляет собой $-H$.

29. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 20 - 22 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и 5-8-членным гетероарилом, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенным 1-3 R^{1D} .

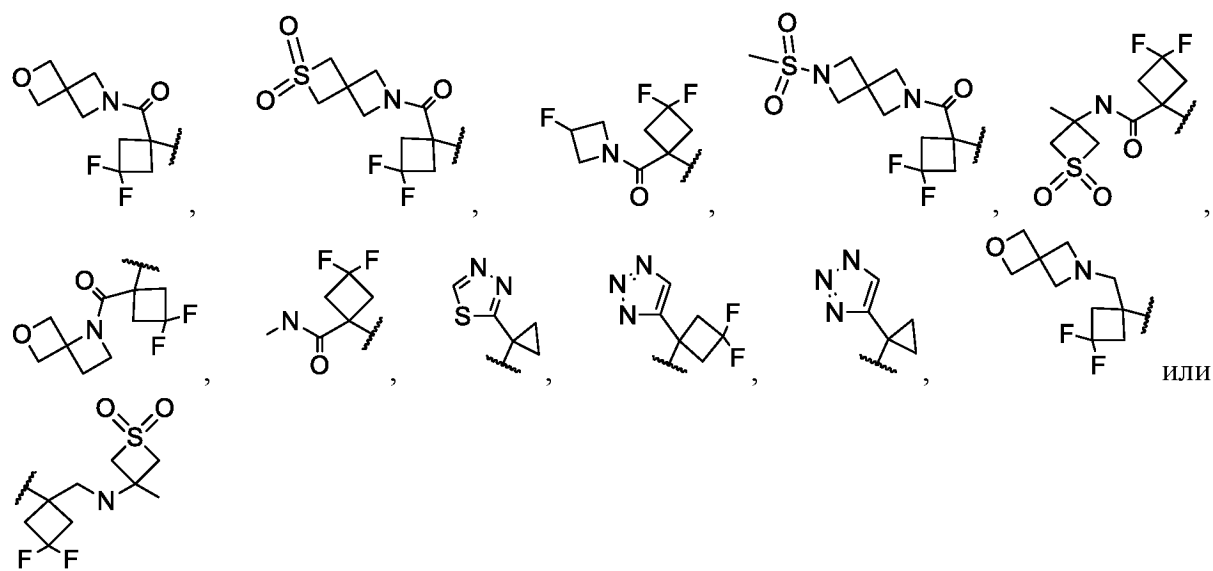
30. Соединение по любому из п.п. 1 - 12, 20 - 22 или 29 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 галогенами и 5-членным

гетероарил, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенным 1-3 R^{1D}.

31. Соединение по любому из п.п. 1 - 12, 20 - 22, 29 или 30 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора и триазиолилами или тиадиазолилами.

32. Соединение по любому из п.п. 1 - 12, 20 - 22 или 29 - 31 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора и триазиолилами.

33. Соединение по любому из п.п. 1 - 10 или 20 - 32 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой



34. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 20 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой C₃₋₅ циклоалкил, необязательно замещенный 1-4 R^{1B}, где:

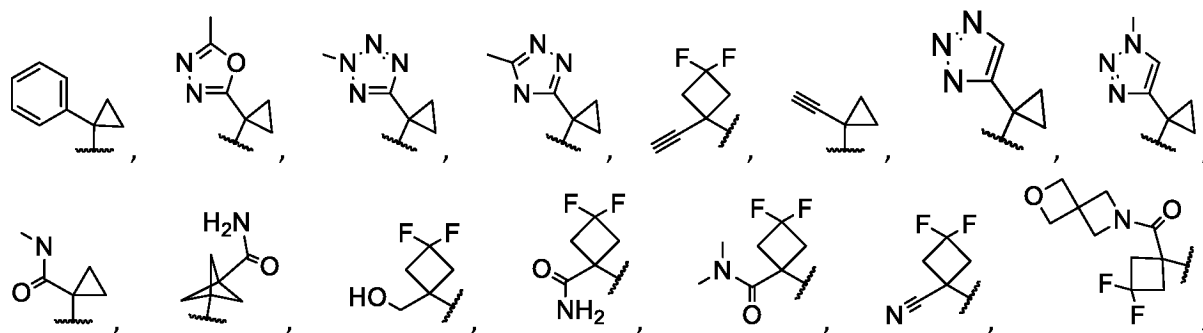
каждый R^{1B} независимо представляет собой галоген, этинил, -CN, C₁₋₃ алкил, замещенный -OH или -NR^aR^b, -C(O)NR^XR^Y, фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{1D}, или 5-8-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1D}.

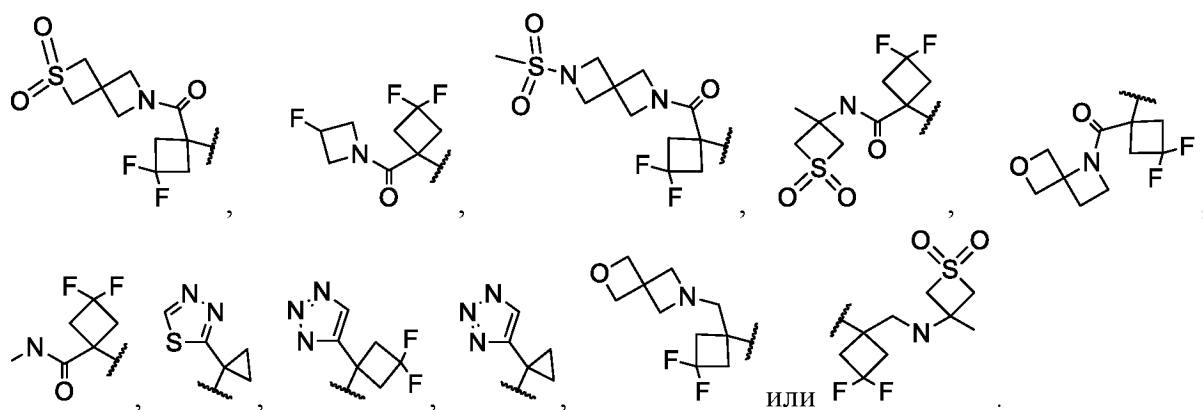
35. Соединение по любому из п.п. 1 - 12, 20 или 34 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил, бицикло[1.1.1]пентанил, циклобутил, необязательно замещенный 1-3 R^{1B}, где:

каждый R^{1b} независимо представляет собой галоген, этинил, -CN, C₁-алкил, замещенный -OH или -NR^aR^b, -C(O)NR^xR^y, фенил, необязательно замещенный 1-3 R^{1d}, или 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1d}.

36. Соединение по любому из п.п. 1 - 12, 20 - 22, 29, 30, 34 или 35 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой циклопропил или циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 атомами фтора и одним из тетразолила, необязательно замещенного C₁-алкилом, оксадиазолила, необязательно замещенного C₁-алкилом, триазолила, необязательно замещенного C₁-алкилом, или тиадиазолила.

37. Соединение по любому из п.п. 1 - 13 или 20 - 36 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R¹ представляет собой





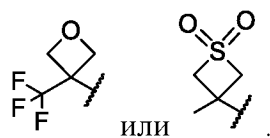
38. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой 3-8-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} .

39. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 38 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой 3-5-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} .

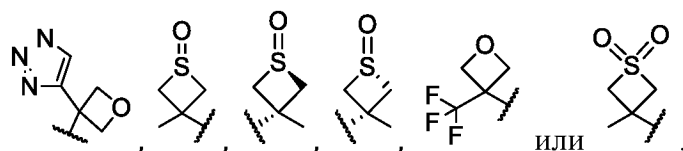
40. Соединение по любому из п.п. 1 - 12, 38 или 39 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой оксетанил или тиетанил, необязательно замещенный 1-3 R^{1C} .

41. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 38 - 40 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^{1C} независимо представляет собой C_1 -алкил, $-CF_3$ или оксо.

42. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 38 - 41 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой



43. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или 38 - 41 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что где R^1 представляет собой.



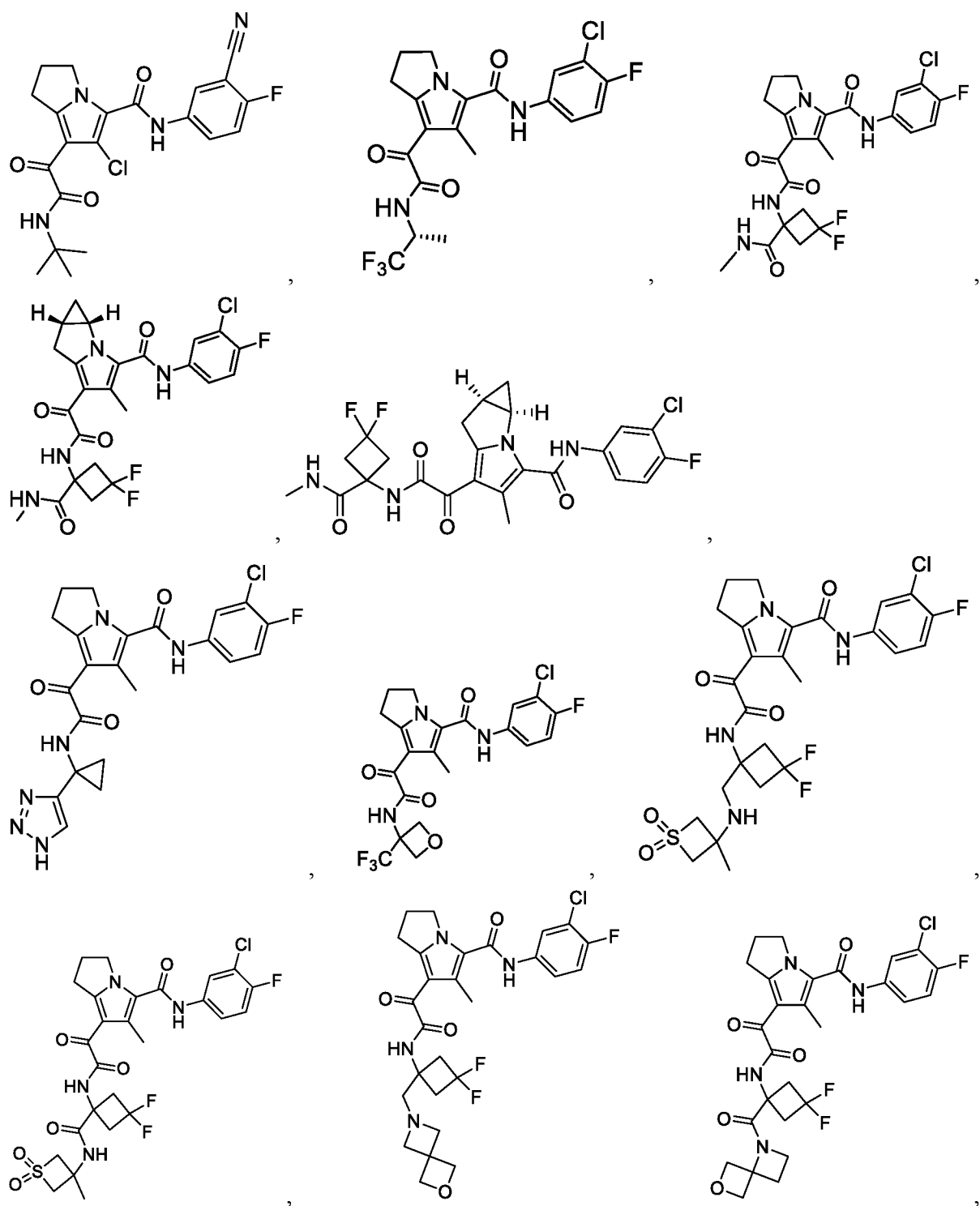
44. Соединение по любому из п.п. 9 или 13 - 43, отличающееся тем, что R^{2C} совместно с R^{2E} образует циклопропильную группу и каждый R^{2D} и R^{2F} представляет собой -H.

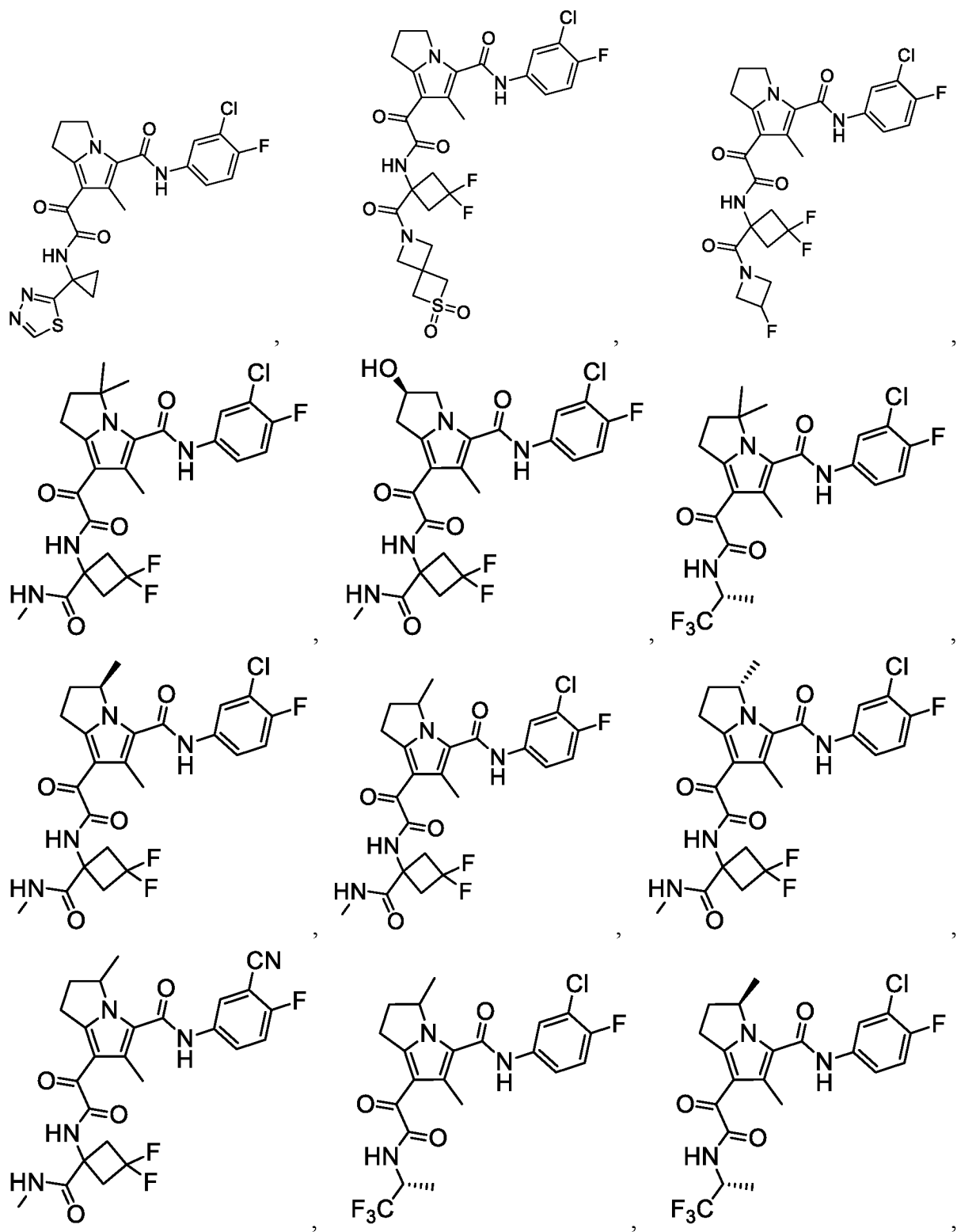
45. Соединение по любому из п.п. 9 или 13 - 44 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^{2A} и R^{2B} представляют собой -H.

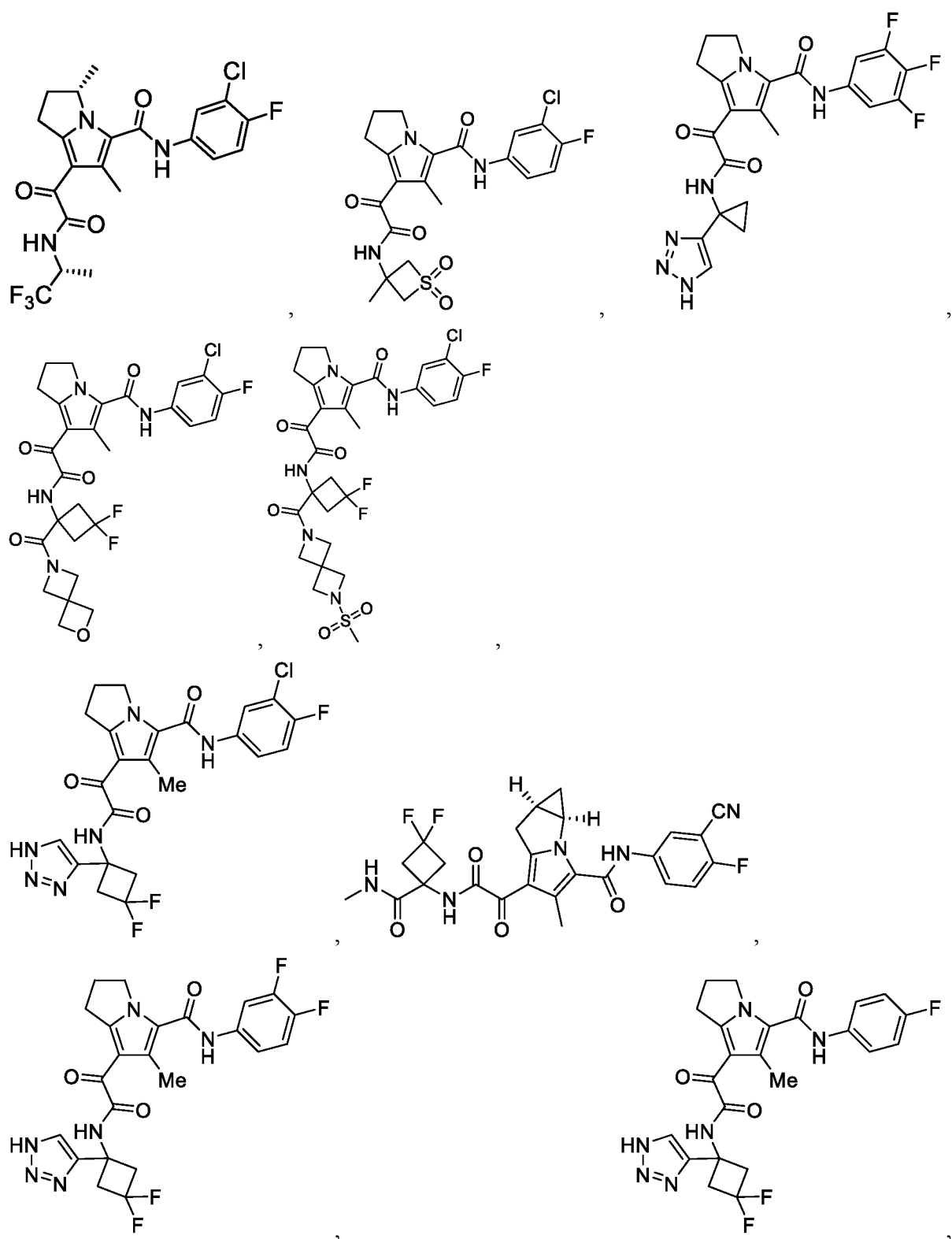
46. Соединение по любому из п.п. 1, 2 или 5 - 45 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой пиридинил, необязательно замещенный 1-4 R^{4B} .

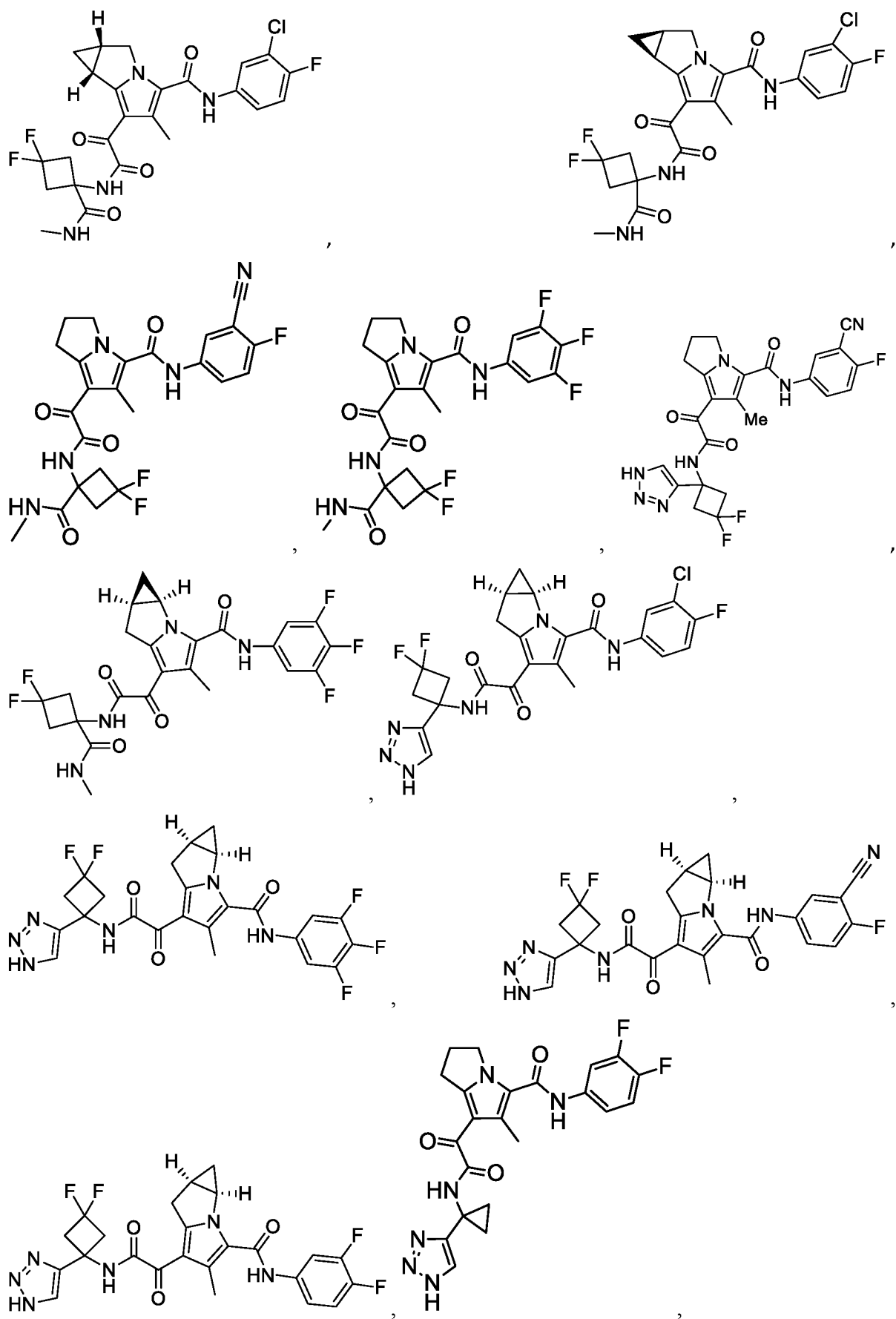
47. Соединение по п. 46, отличающееся тем, что R^4 представляет собой пиридин-4-ил, необязательно замещенный 1-3 группами, выбранными из F, Cl, CF_3 и CHF_2 .

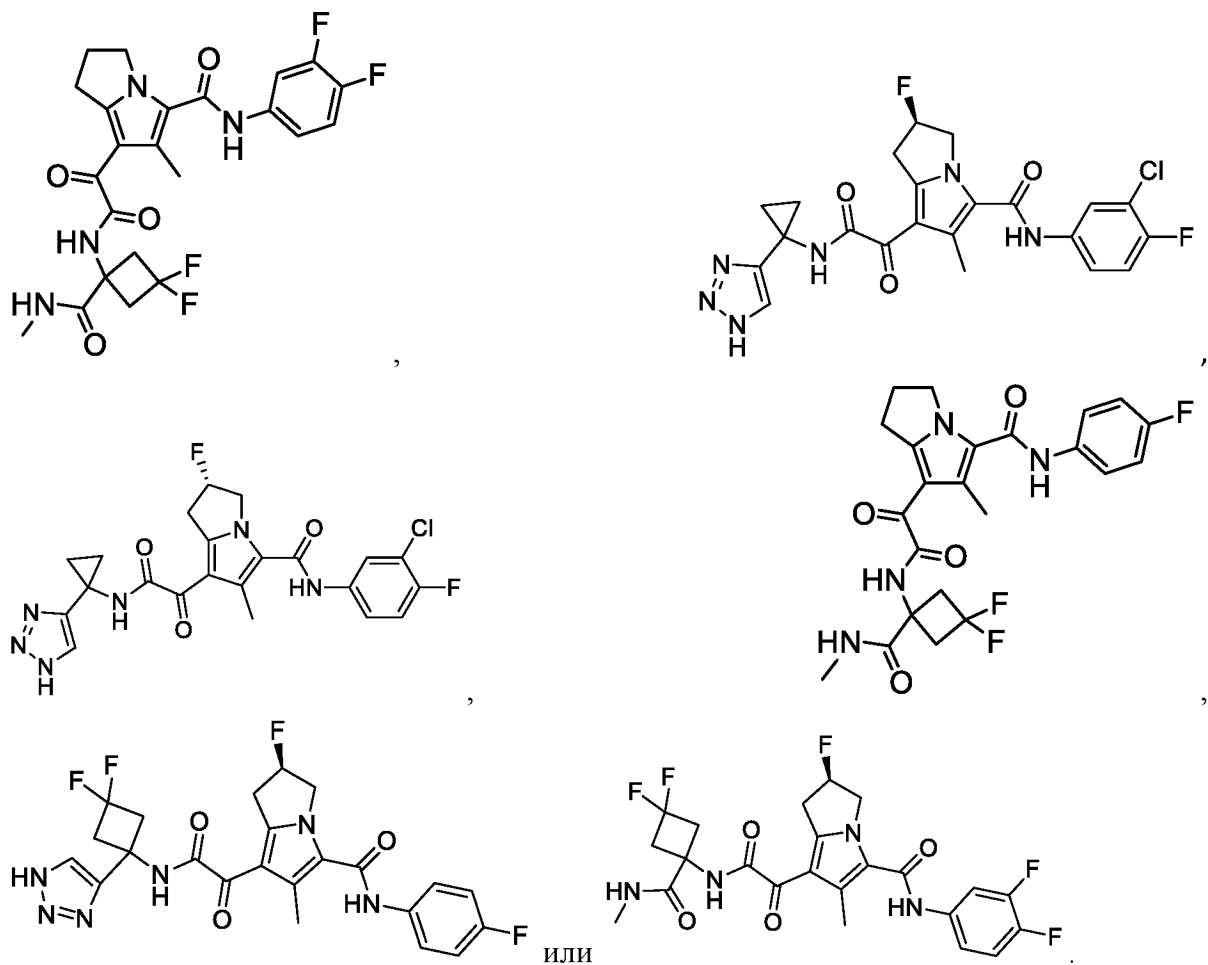
48. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



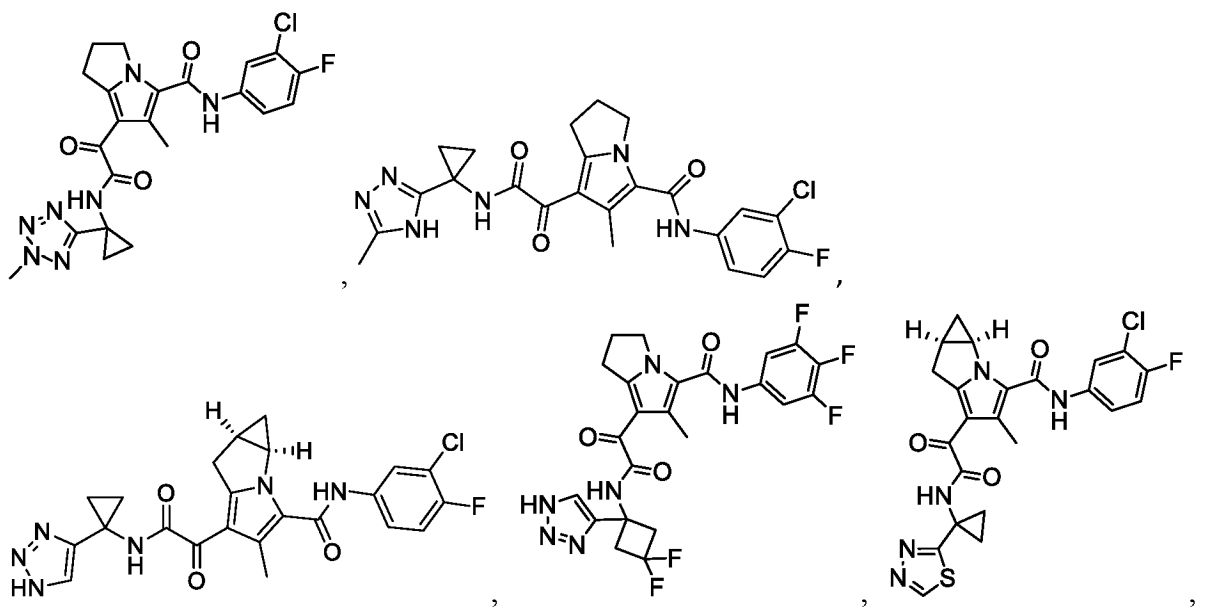


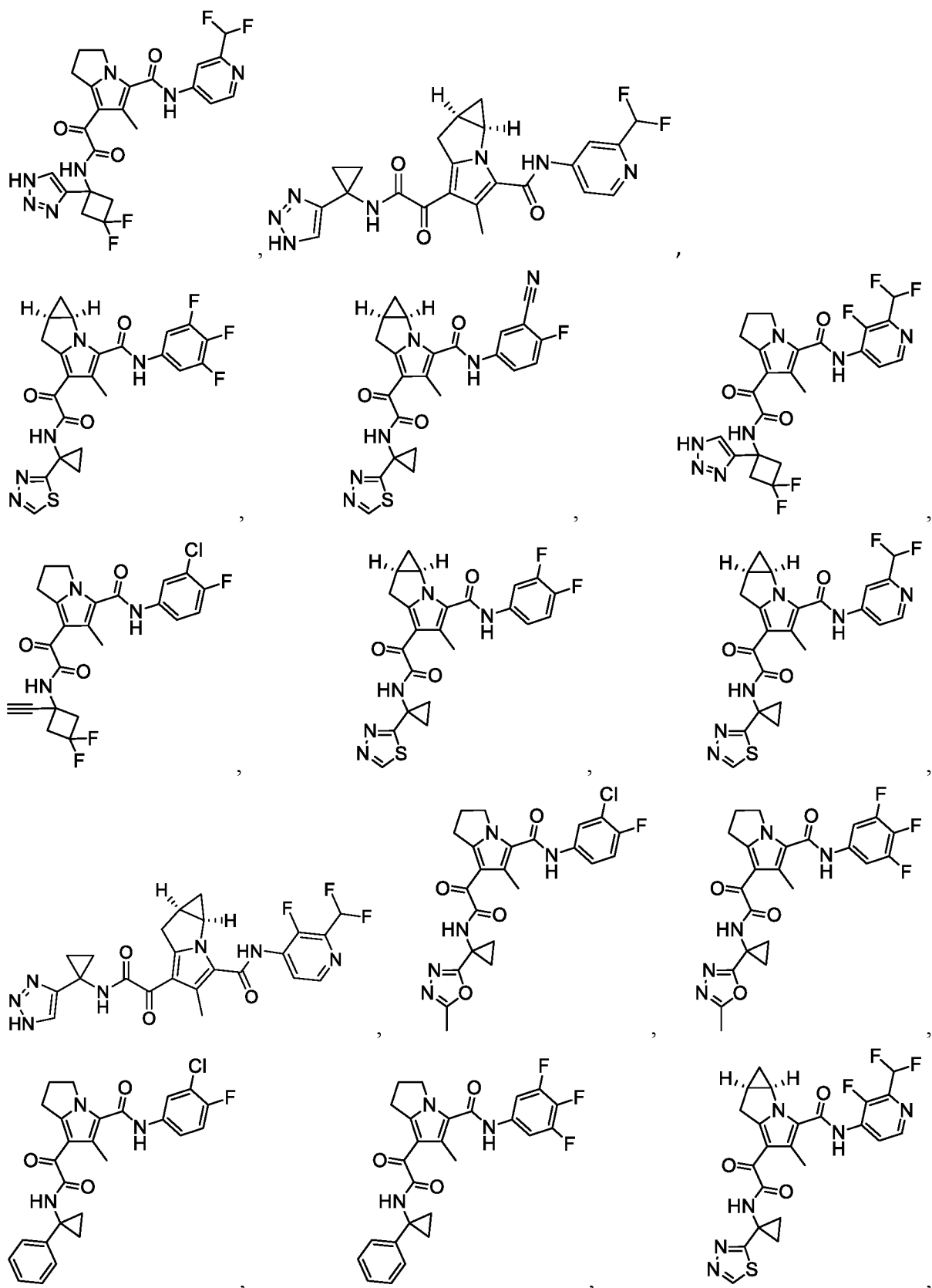


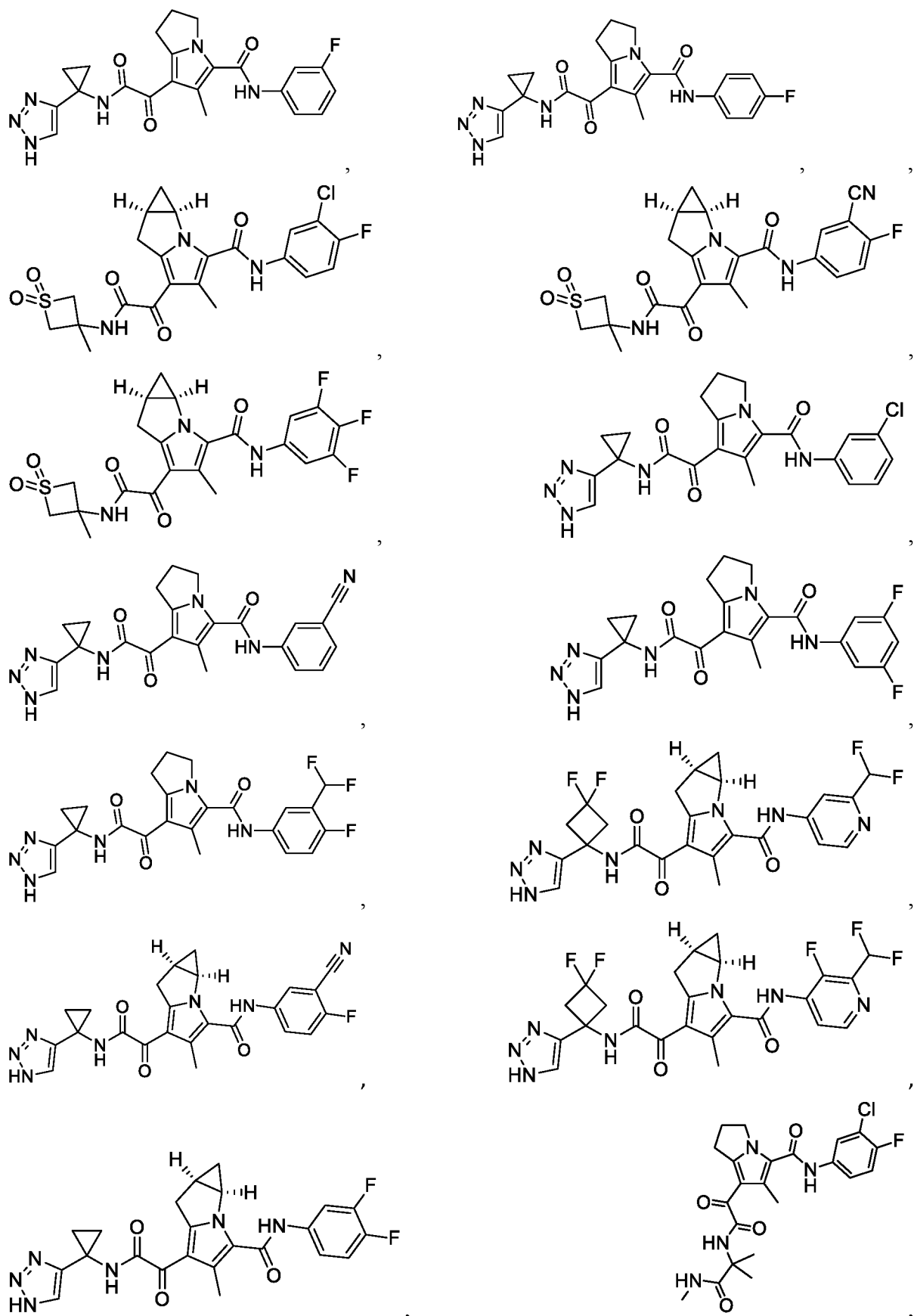


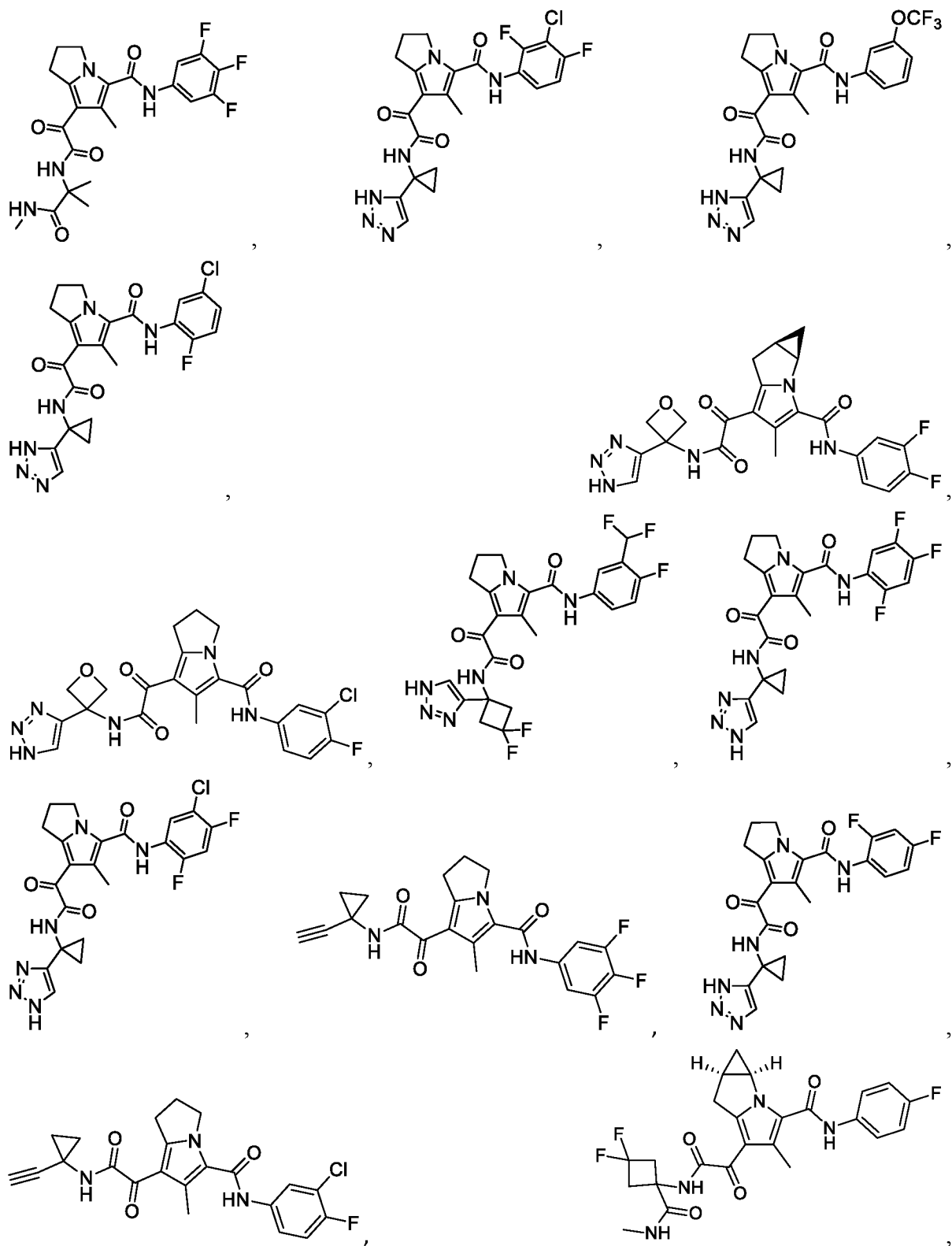


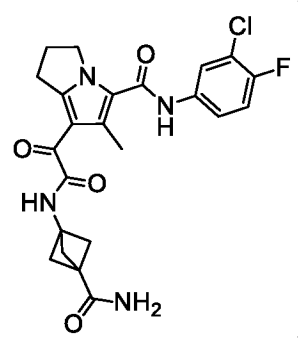
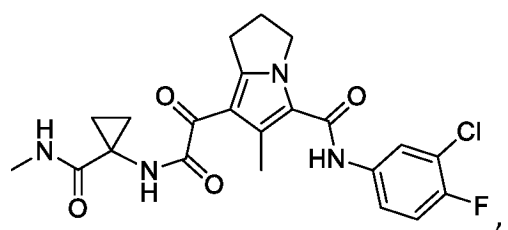
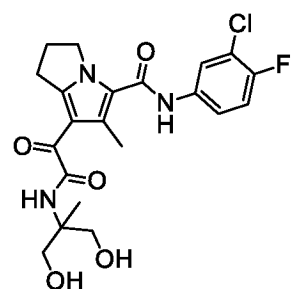
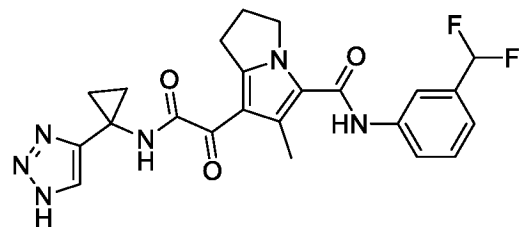
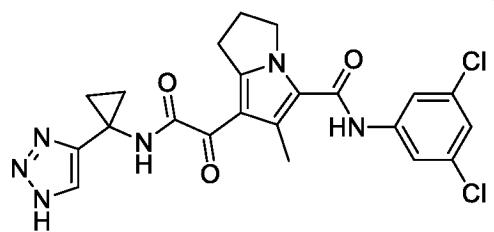
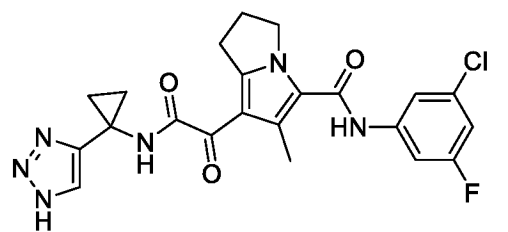
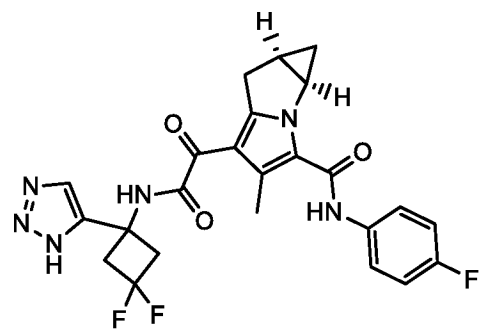
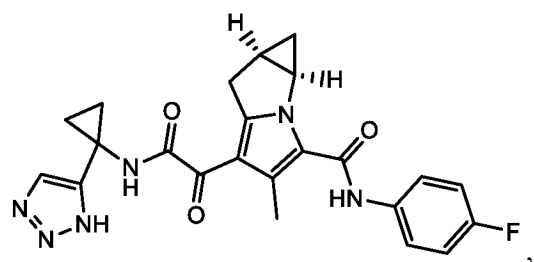
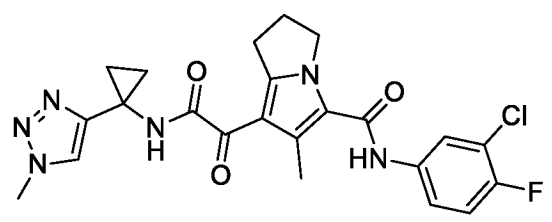
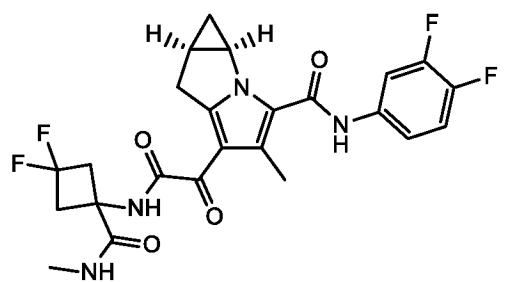
49. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой

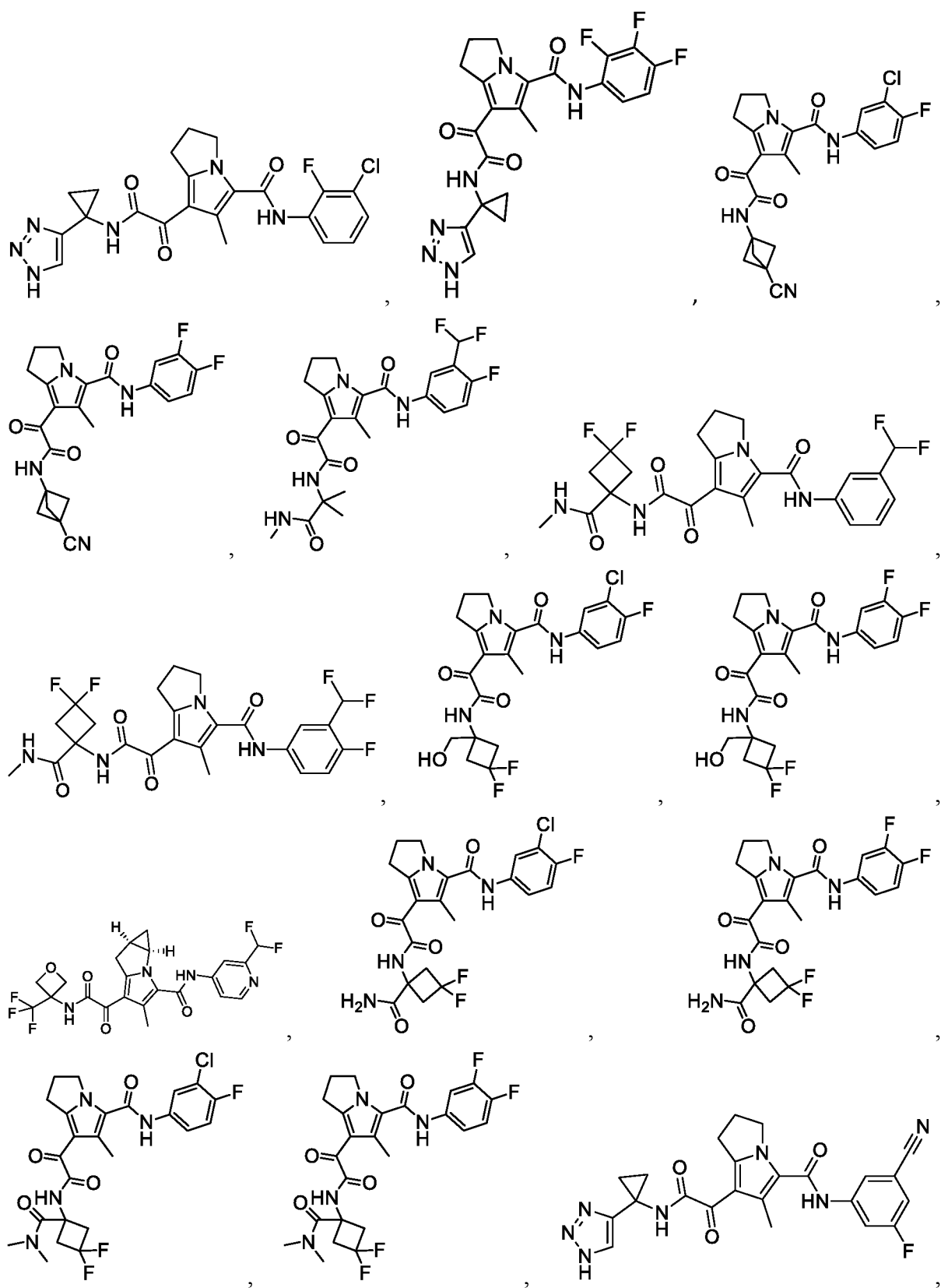


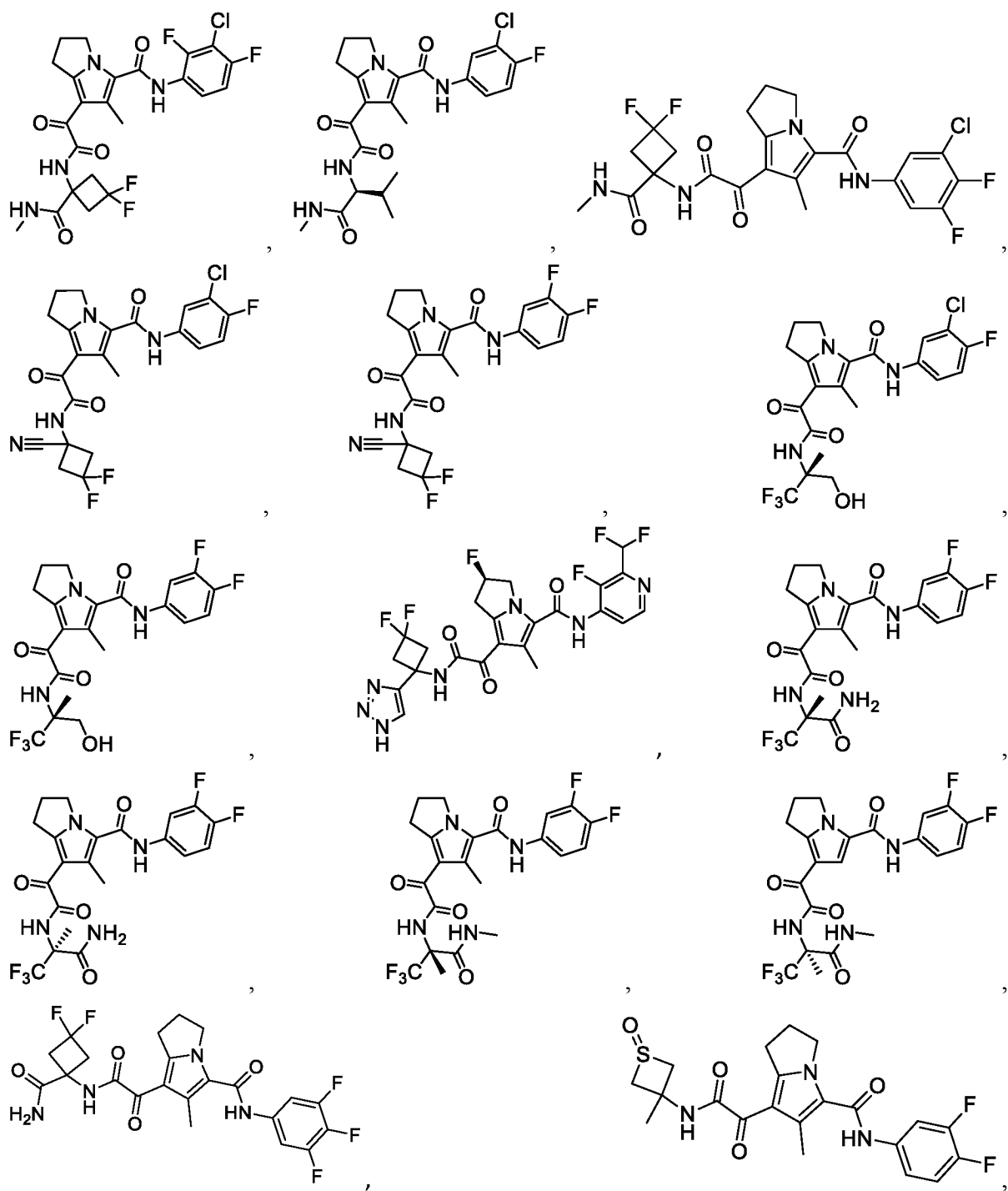


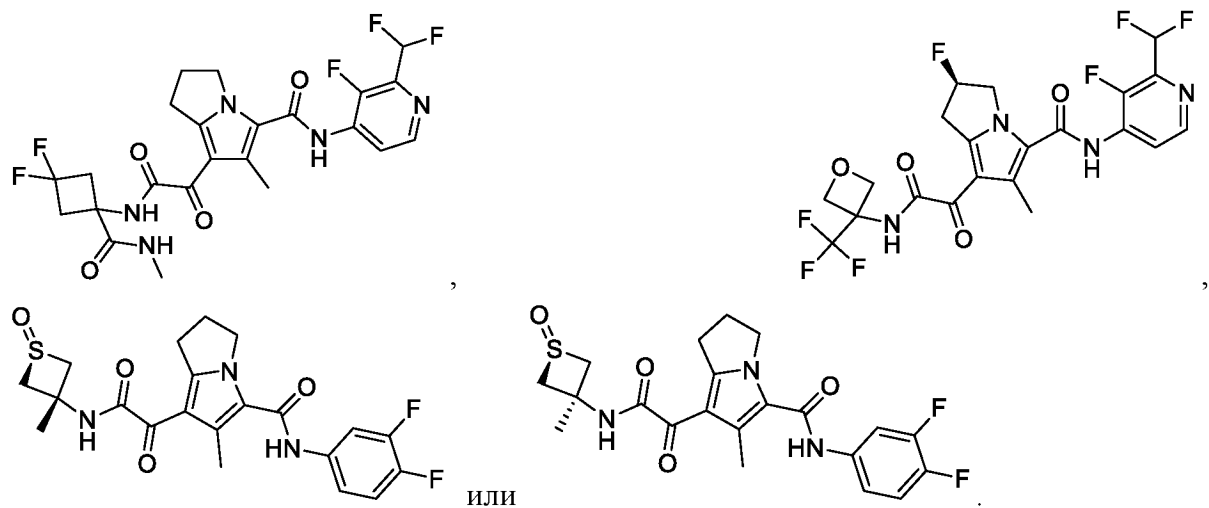




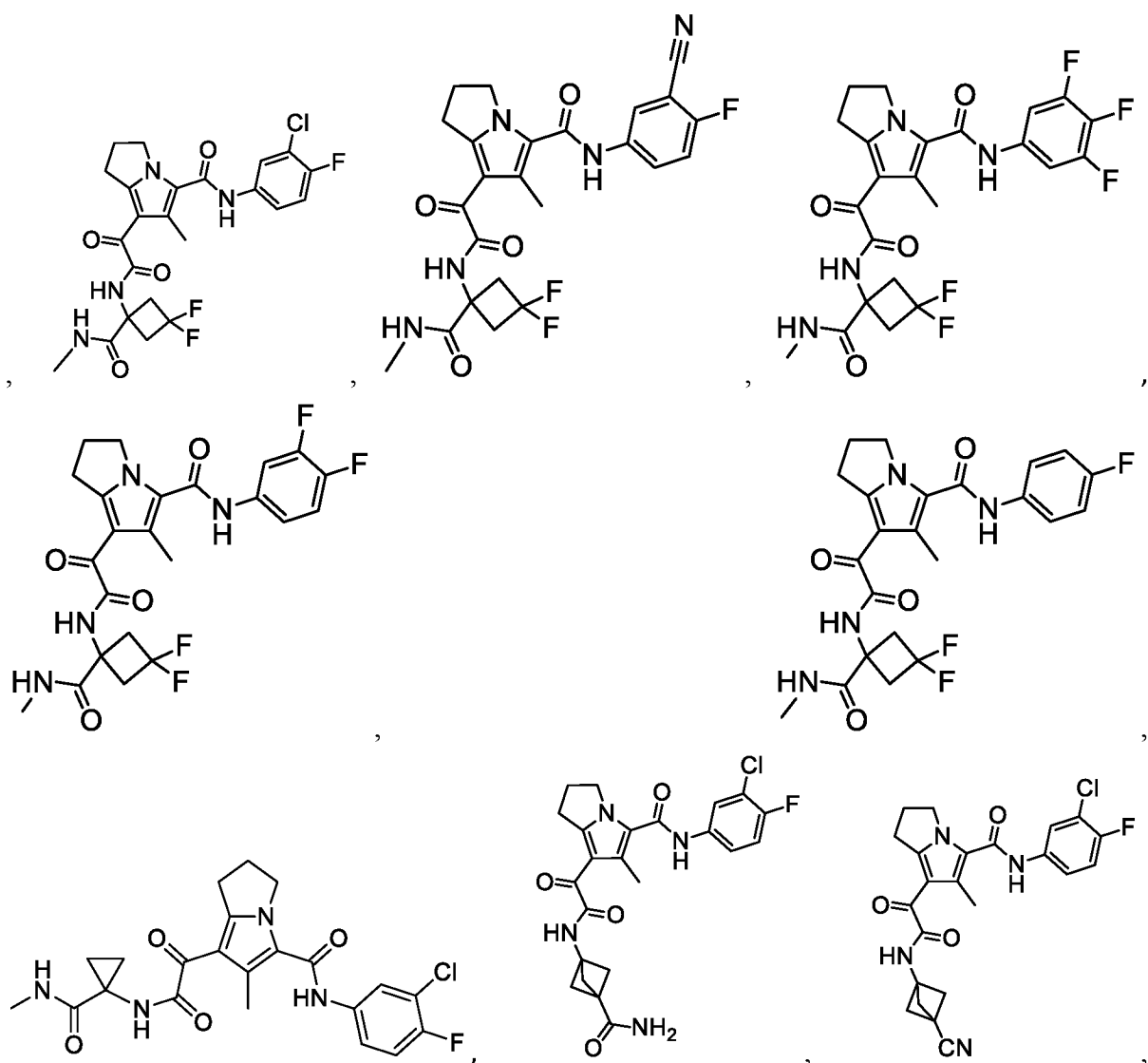


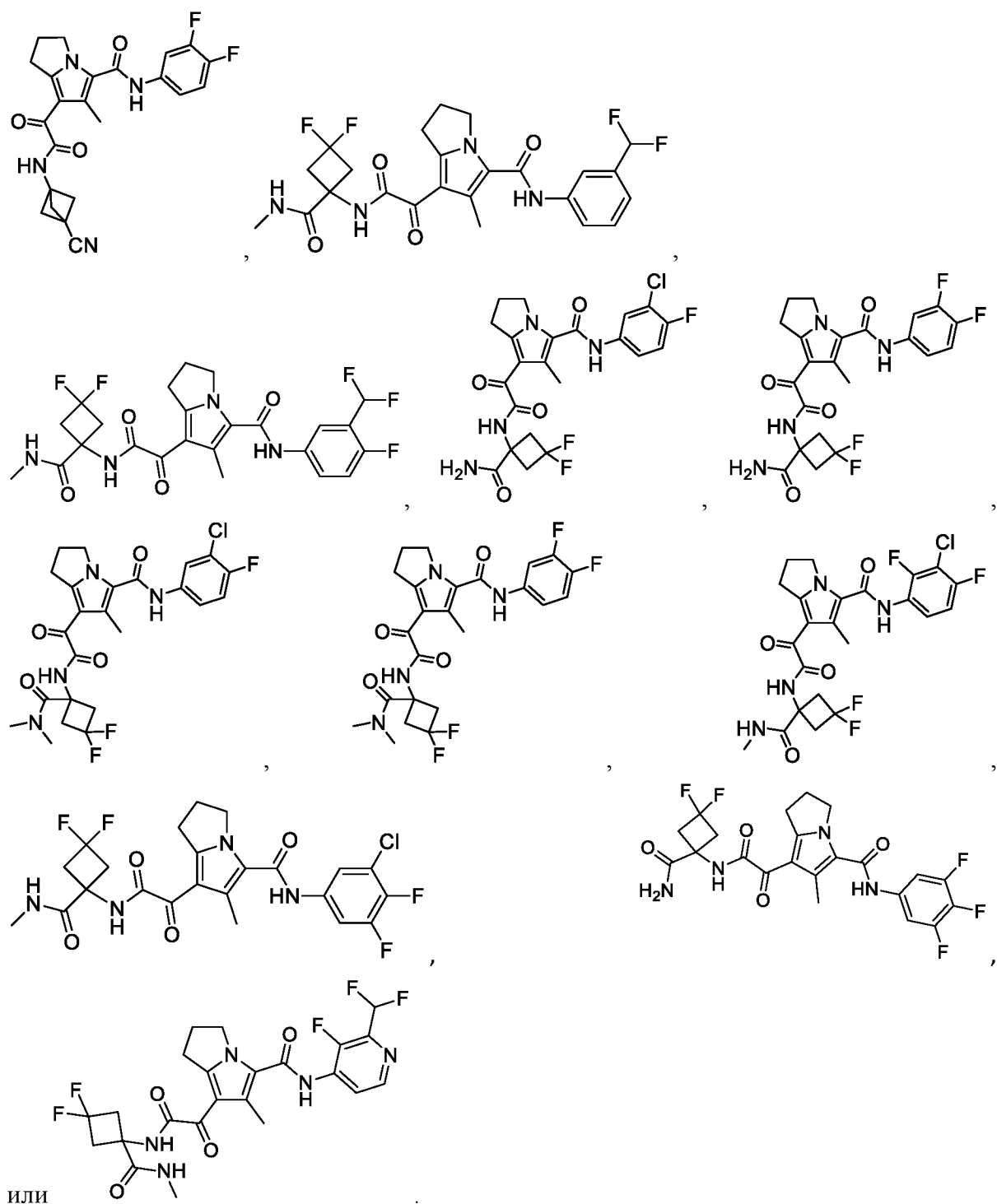




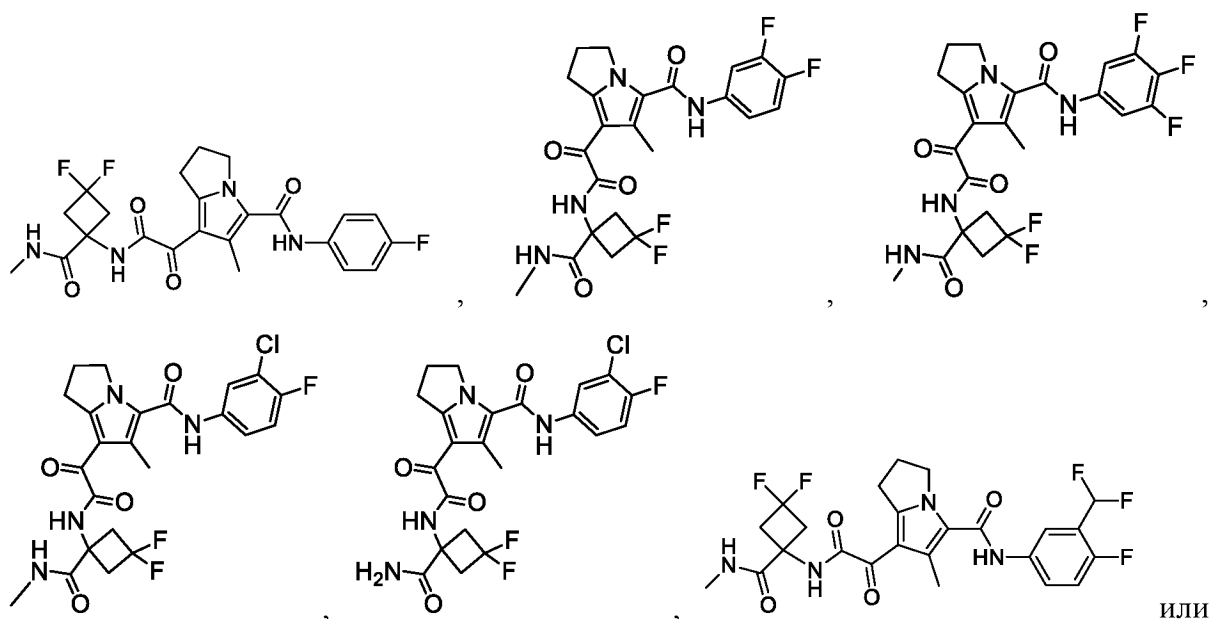


50. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или его фармацевтически приемлемая соль, которое представляет собой



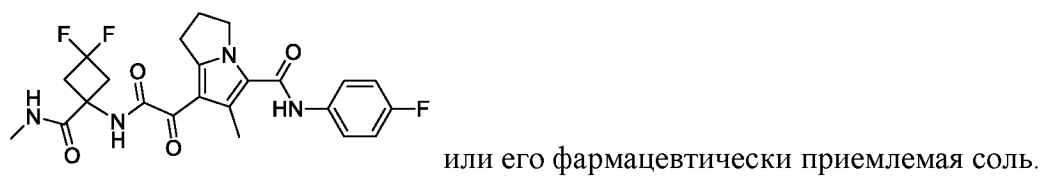


51. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или 50, которое представляет собой

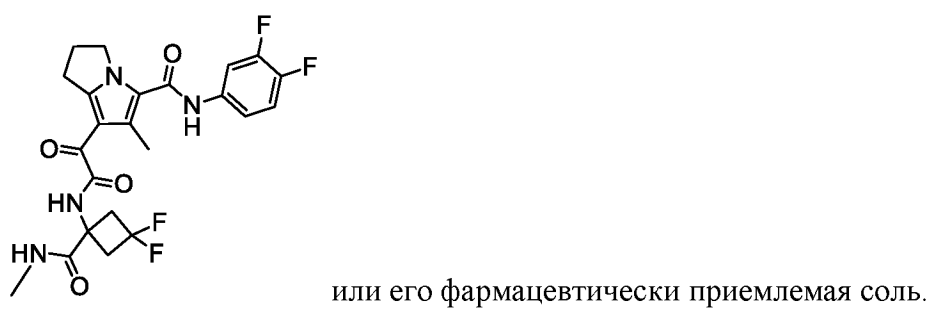


его фармацевтически приемлемая соль.

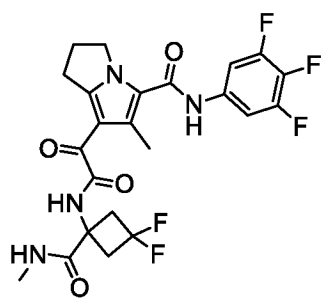
52. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или 51, которое представляет собой



53. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или 51, которое представляет собой

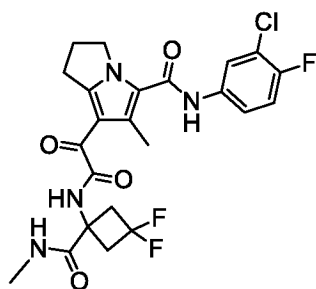


54. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или 51, которое представляет собой



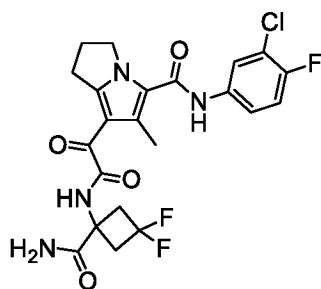
или его фармацевтически приемлемая соль.

55. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или 51, которое представляет собой



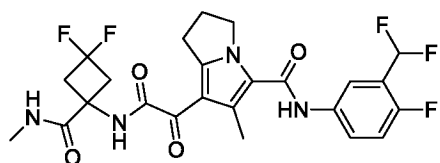
или его фармацевтически приемлемая соль.

56. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или 51, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

57. Соединение по любому из п.п. 1 - 47 или 51, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1 - 57 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

59. Фармацевтическая композиция по п. 58, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов.

60. Фармацевтическая композиция по п. 59, отличающаяся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из комбинированных лекарственных средств против HBV, вакцин против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобного рецептора (TLR), лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ip14), ингибиторов циклофилина, ингибиторов входа вируса HBV, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК) и ddRNAi, модуляторов эндонуклеаз, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е антигена вируса гепатита В, ингибиторов ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств против HBV.

61. Фармацевтическая композиция по п. 59 или 60, отличающаяся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) и ламивудина (EPIVIR-HBV[®]).

62. Фармацевтическая композиция по п. 59 или 60, отличающаяся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из тенофовира

алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата.

63. Способ лечения или предотвращения инфекции, вызываемой вирусом HBV, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1 - 57 или его фармацевтически приемлемой соли.

64. Способ по п. 63, дополнительно включающий введение одного или более дополнительных терапевтических агентов.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из комбинированных лекарственных средств против HBV, вакцин против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобного рецептора (TLR), лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ірі4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов входа вируса HBV, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, коротких интерферирующих РНК (миРНК) и ddRNAi, модуляторов эндонуклеаз, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е антигена вируса гепатита В, ингибиторов ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств против HBV.

66. Способ по п. 64 или 65, отличающийся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из адефовира (HEPSERA[®]), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD[®]), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE[®]), телбивудина (TYZEKA[®]) и ламивудина (EPIVIR-HBV[®]).

67. Способ по п. 64 или 65, отличающийся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата.

68. Соединение по любому из п.п. 1 - 57 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в медицинской терапии.

69. Соединение по любому из п.п. 1 - 57 или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения или предотвращения инфекции, вызываемой вирусом HBV, у человека.

70. Соединение для применения по п. 69, отличающееся тем, что указанное соединение комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

71. Соединение для применения по п. 70, отличающееся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из комбинированных лекарственных средств против HBV, вакцин против HBV, ингибиторов ДНК-полимеразы HBV, иммуномодуляторов, модуляторов toll-подобного рецептора (TLR), лигандов рецептора интерферона-альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцитарного белка 4 (ірі4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов входа вируса HBV, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК,

коротких интерферирующих РНК (миРНК) и ddRNAi, модуляторов эндонуклеаз, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов Е антигена вируса гепатита В, ингибиторов ковалентнонепрерывной кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидного X-рецептора, антител к HBV, антагонистов хемокина CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, рекомбинантного тимозина альфа, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации вируса гепатита В, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств против HBV.

72. Соединение для применения по п.п. 70 или 71, отличающееся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из адефовира (HEPSERA®), тенофовира дизопроксила фумарата (VIREAD®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, энтекавира (BARACLUDE®), телбивудина (TYZEKA®) и ламивудина (EPIVIR-HBV®).

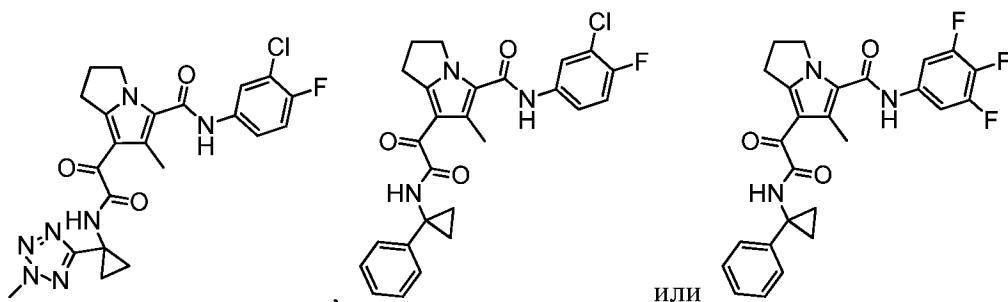
73. Соединение для применения по п.п. 70, 71, или 72, отличающееся тем, что один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата, и тенофовира алафенамида гемифумарата.

74. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 57 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения в медицинской терапии.

75. Применение соединения по любому из п.п. 1 to 57 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения для лечения или предотвращения инфекции, вызываемой вирусом HBV, у человека.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
(для выделенной заявки ЕА202190987)

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, представляющее собой



2. Фармацевтическая композиция для лечения или предотвращения HBV инфекции, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

3. Способ лечения или предотвращения инфекции, вызываемой вирусом HBV, включающий введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Применение соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для применения для лечения или предотвращения инфекции, вызываемой вирусом HBV, у человека.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202190987

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 257/04 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07D 487/04, C07D 257/04, A61K 31/403, A61K 31/41, A61P 31/20

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, Google Scholar, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	WO 2015/011281 A1 (JANSSEN R & D IRELAND), 2015-01-29 стр.11 строка 38 – стр.12 строка 3, п.п. 1, 10 формулы	1-4

☐ последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"Р" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **04/10/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан