

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041181**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.09.22

(21) Номер заявки
201892817

(22) Дата подачи заявки
2017.06.05

(51) Int. Cl. **C07D 491/107** (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОР БЕТА-3-АДРЕНЕРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА, ПРИМЕНЯЕМЫЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СВЯЗАННЫХ С ДАННЫМ РЕЦЕПТОРОМ РАССТРОЙСТВ

(31) **62/346,293**

(32) **2016.06.06**

(33) **US**

(43) **2019.06.28**

(86) **PCT/US2017/035867**

(87) **WO 2017/214002 2017.12.14**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

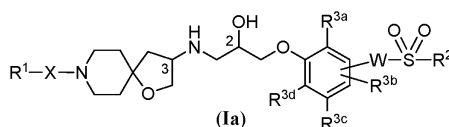
**Тран Туй-Анх, До Цюйень-Цюйень,
Уллман Бретт, Блэкбёрн Энтони К.**
(US), Нагура Маико (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A2-2006060122**
WO-A1-0143744
WO-A1-9965895
WO-A1-2010058318

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы (Ia) и к их фармацевтическим композициям, которые модулируют активность бета-3-адренергического рецептора. Соединения по данному изобретению и их фармацевтические композиции направлены на способы, применимые в лечении опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства, например сердечной недостаточности; работоспособности сердца при сердечной недостаточности; смертности, повторного инфаркта и/или госпитализации в связи с сердечной недостаточностью; острой сердечной недостаточности; острой декомпенсированной сердечной недостаточности; хронической сердечной недостаточности; тяжелой хронической сердечной недостаточности; повреждения органа, связанного с сердечной недостаточностью (например, повреждение почек или почечная недостаточность, проблемы с клапаном сердца, проблемы с сердечным ритмом и/или повреждение печени); сердечной недостаточности из-за дисфункции левого желудочка; сердечной недостаточности с нормальной фракцией выброса; смертности от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие инфаркта миокарда; смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с левожелудочковой недостаточностью или дисфункцией левого желудочка; левожелудочковой недостаточности; дисфункции левого желудочка; сердечной недостаточности II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечной недостаточности III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечной недостаточности IV класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); ФВЛЖ <40% по радионуклидной вентрикулографии; ФВЛЖ ≤ 35% по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии и связанных с этим состояний.

**B1****041181****041181****B1**

Область техники

Данное изобретение относится к соединениям формулы (Ia) и к их фармацевтическим композициям, которые модулируют активность бета-3-адренергического рецептора. Соединения по изобретению и их фармацевтические композиции направлены на способы, применимые в лечении опосредованных бета-3 адренергическим рецептором расстройств, таких как сердечная недостаточность; работоспособность сердца при сердечной недостаточности; смертность, повторный инфаркт и/или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью; острая сердечная недостаточность; острая декомпенсированная сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; повреждение органа, связанное с сердечной недостаточностью (например, повреждение почек или почечная недостаточность, проблемы с клапаном сердца, проблемы с сердечным ритмом и/или повреждение печени); сердечная недостаточность из-за дисфункции левого желудочка; сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие инфаркта миокарда; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с левожелудочковой недостаточностью или дисфункцией левого желудочка; левожелудочковая недостаточность; дисфункция левого желудочка; сердечная недостаточность II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность IV класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $<40\%$ по радионуклидной вентрикулографии; ФВЛЖ $\leq 35\%$ по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии и связанные с этим состояния.

Уровень техники

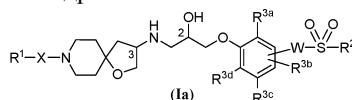
Острая сердечная недостаточность представляет собой быстрое ухудшение работы сердца, которое может вызывать кислородное голодание тканей (особенно головного мозга), приводя к смерти. Острая сердечная недостаточность может возникать у ранее бессимптомных пациентов (например, у пациентов с отеком легких или кардиогенным шоком) или у пациентов с острым обострением хронической сердечной недостаточности.

В здоровом сердце действия бета-1 и бета-2 адренергических рецепторов являются доминирующими и действуют путем сопряжения с Gs для увеличения силы и частоты сокращения сердечной мышцы, при этом бета-3-адренергические рецепторы действуют путем Gi-спаренного eNOS для оказывания слабого негативного инотропного действия. При сердечной недостаточности бета-1 и бета-2 снижено количество адренергических рецепторов или уменьшена их восприимчивость, при этом вызывается повышение уровня экспрессии бета-3 адренергических рецепторов, тем самым усиливаются негативные проявления агонизма бета-3 в отношении сократительной способности сердца. Morimoto, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286: H2425-H2433, 2004; Kulandavelu, *J Am College Cardiology* 59(22): 1988-90, 2012 г.

У пациентов, страдающих острой сердечной недостаточностью, краткосрочная цель заключается в повышении сократительной способности и улучшении гемодинамического состояния. Действующий стандарт осуществления ухода за острой сердечной недостаточностью включает в себя введение инотропов - агентов, которые изменяют силу или энергию сердечных сокращений. Эти агенты, как правило, вводят в условиях интенсивной терапии посредством непрерывной инъекции. Примеры таких агентов включают в себя: адреналин, добутамин, допамин, левосимендан и норадреналин. Однако первоначальное улучшение сократительной способности, обеспечиваемое этими агентами, может сопровождаться досрочной смертностью. Katz AM and Konstam MA, Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management, Lippincott, Williams & Wilkins, 2-е издание, 1999 г. Повышенная смертность после введения этих агентов была связана с увеличением тахикардии и увеличением потребления кислорода миокардом, что приводит к аритмии и ишемии миокарда. Francis et al., J Am College of Cardiology 63(20): 2069-2078, 2014 г.

Сущность изобретения

Один из аспектов данного изобретения охватывает конкретные производные 1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил-аминопропанилэфира, выбранные из соединений формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов



где

Х представляет собой $\text{-SO}_2\text{-}$, -C(=O)- или $\text{-CH}_2\text{C(=O)-}$;

W отсутствует или представляет собой C₁-C₃ алкилен;

R¹ представляет собой арил или гетероарил, при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, амина, циано, C₃-C₇ циклоалкила, C₁-C₆ галоалкила, галогена, гидроксила, оксо и сульфоамила; и при этом указанные C₁-C₆ алкил и C₃-C₇ циклоалкил, каждый, необязательно замещен одним или большим количеством заместителей.

лей, выбранных из amino, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилкарбоксамиды, -YC₃-C₇-циклоалкила, -YC₁-C₆-алкилен-г, C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ галоалкиламино и гетероциклила;

Y независимо выбран из -O-, -NH- и -N-(C₁-C₄-алкил)-;

Z независимо выбрано из гидроксила, C₁-C₆ алкокси, amino, C₁-C₆ алкиламино и C₂-C₆ диалкилами-но;

R² выбран из C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкила, C₃-C₇ циклоалкила, гетероциклила и C₁-C₆ галоалкила; причем каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкиленгидроксила, amino, арила, C₃-C₇ циклоалкила, циано, C₃-C₇ галоциклоалкила, гидроксила и оксо; а также R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} каждый независимо представляет собой H или галоген.

Один из аспектов данного изобретения относится к фармацевтическим продуктам, выбранным из фармацевтической композиции, лекарственной формы и рецептуры, лекарственной формы с однократной дозировкой и набора; каждый из которых содержит соединение по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам получения фармацевтических композиций, включающим в себя стадию смешивания соединения по изобретению с фармацевтически приемлемым носителем.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения или профилактики опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению; или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения или предупреждения сердечной недостаточности у пациента, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения пациента, страдающего артериальной гипотензией, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения пациента, находящегося на грани артериальной гипотензии, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения пациента с нормальным кровяным давлением, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения пациента, страдающего артериальной гипертензией, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения пациента после инфаркта миокарда, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения сердечной недостаточности у пациента.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента, страдающего артериальной гипотензией.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента, находящегося на грани артериальной гипотензии.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента с нормальным кровяным давлением.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента, страдающего артериальной гипертензией.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента после инфаркта миокарда.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическому продукту по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическим продуктам по изобретению или фармацевтическим композициям по изобретению для применения в способе лечения или предупреждения опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическим продуктам по изобретению или фармацевтическим композициям по изобретению для применения в способе лечения или предупреждения сердечной недостаточности у пациента.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическим продуктам по изобретению или фармацевтическим композициям по изобретению для применения в способе лечения пациента, страдающего артериальной гипотензией.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическим продуктам по изобретению или фармацевтическим композициям по изобретению для применения в способе лечения пациента, находящегося на грани артериальной гипотензии.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическим продуктам по изобретению или фармацевтическим композициям по изобретению для применения в способе лечения пациента с нормальным кровяным давлением.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическим продуктам по изобретению или фармацевтическим композициям по изобретению для применения в способе лечения пациента, страдающего артериальной гипертензией.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическим продуктам по изобретению или фармацевтическим композициям по изобретению для применения в способе лечения пациента после инфаркта миокарда.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство выбрано из списка, состоящего из указанных: сердечная недостаточность; работоспособность сердца при сердечной недостаточности; смертность, повторный инфаркт и/или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью; острая сердечная недостаточность; острая декомпенсированная сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; повреждение органа, связанное с сердечной недостаточностью (например, повреждение почек или почечная недостаточность, проблемы с клапаном сердца, проблемы с сердечным ритмом и/или повреждение печени); сердечная недостаточность из-за дисфункции левого желудочка; сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие инфаркта миокарда; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с левожелудочковой недостаточностью или дисфункцией левого желудочка; левожелудочковая недостаточность; дисфункция левого желудочка; сердечная недостаточность II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность IV класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); ФВЛЖ <40% по радионуклидной вентрикулографии; и ФВЛЖ ≤ 35% по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой снижение работоспособности сердца при сердечной недостаточности.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой смертность, повторный инфаркт и/или госпитализацию в связи с сердечной недостаточностью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой острую сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой острую декомпенсированную сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой хроническую сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой тяжелую хроническую сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой повреждение органа, связанное с сердечной недостаточностью (например, повреждение почек или почечная недостаточность, проблемы с клапаном сердца, про-

блемы с сердечным ритмом и/или повреждение печени).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность из-за дисфункции левого желудочка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность с нормальной фракцией выброса.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие инфаркта миокарда.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с левожелудочковой недостаточностью или дисфункцией левого желудочка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой левожелудочковую недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой дисфункцию левого желудочка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность IV класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40% по радионуклидной вентрикулографии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $\leq 35\%$ по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии.

В данном документе описаны антагонисты бета-3 адренергических рецепторов, которые применимы для повышения сократительной способности сердца. Эти соединения являются селективными для бета-3 адренергического рецептора и имеют отчетливый механизм действия, который отличается от предписанных в настоящее время инотропов с известными кардиотоксическими эффектами.

Поскольку известно, что повышенная активность бета-3 адренергических рецепторов ингибирует сократительную способность при сердечной недостаточности, были проведены исследования для оценки влияния антагонистов бета-3 адренергических рецепторов на сократительную функцию. Как описано в данном документе, эти исследования показывают, что ингибирование бета-3 адренергического рецептора антагонистами бета-3 адренергического рецептора улучшает сократительную функцию и гемодинамическое состояние при сердечной недостаточности. Существует необходимость в новых агентах, которые увеличивают сократительную способность сердца, исключая при этом кардиотоксические эффекты.

Эти и другие аспекты данного изобретения, раскрытые в данном документе, будут изложены более подробно далее при раскрытии данного патента.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (Ia), где PG^1 (т.е. защитная группа 1) может представлять собой множество защитных групп, известных специалисту в данной области техники, например бензилоксикарбаматную группу.

На фиг. 2 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (Ia), где PG^1 (защитная группа 1) и PG^2 (защитная группа 2) может представлять собой множество защитных групп, известных специалисту в данной области техники, например, бензилоксикарбаматную группу (Cbz) и трет-бутоксикарбонильную (BOC) группу. В некоторых случаях PG^1 и PG^2 различны и представляют собой ортогональные защитные группы, например PG^1 представляет собой Cbz, а PG^2 представляет собой BOC.

На фиг. 3 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia). Понятно, что одно или большее количество хиральных промежуточных соединений могут быть использованы в схеме для получения хиральных соединений формулы (Ia).

На фиг. 4 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia). Понятно, что одно или большее количество хиральных промежуточных соединений могут быть использо-

ваны в схеме для получения хиральных соединений формулы (Ia). PG^1 и PG^2 являются защитными группами, например, BOC (трет-бутилоксикарбонил), Cbz (карбоксибензил или альтернативное название бензилоксикарбамат) и т.п.

На фиг. 5 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia). Понятно, что одно или большее количество хиральных промежуточных соединений могут быть использованы в схеме для получения хиральных соединений формулы (Ia).

На фиг. 6 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia) с использованием хирального оксирана.

На фиг. 7 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia) с использованием хирального оксирана и хирального промежуточного соединения амина (см. фиг. 2).

На фиг. 8 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia) с использованием хирального оксирана и хирального промежуточного соединения амина (см. фиг. 2).

На фиг. 9 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia) с использованием хирального оксирана и хирального промежуточного соединения амина (см. фиг. 2).

На фиг. 10 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia) с использованием хирального оксирана и хирального промежуточного соединения амина (см. фиг. 2).

На фиг. 11 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia). Понятно, что одно или большее количество хиральных промежуточных соединений могут быть использованы в схеме для получения хиральных соединений формулы (Ia).

На фиг. 12 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia). Понятно, что одно или большее количество хиральных промежуточных соединений могут быть использованы в схеме для получения хиральных соединений формулы (Ia).

На фиг. 13 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia). Понятно, что одно или большее количество хиральных промежуточных соединений могут быть использованы в схеме для получения хиральных соединений формулы (Ia).

На фиг. 14 проиллюстрированы три общие схемы синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где X представляет собой $-SO_2-$, $-C(=O)-$ и $-CH_2C(=O)-$. Понятно, что промежуточные соединения могут быть хиральными, учитывая хиральные соединения формулы (Ia).

На фиг. 15 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (Ia).

На фиг. 16 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (Ia).

На фиг. 17 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (Ia).

На фиг. 18 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (Ia).

На фиг. 19 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-Ar^1-Ar^2$. Понятно, что Ar^1 и Ar^2 необязательно могут быть замещены одной или большим количеством групп, как описано в данном документе.

На фиг. 20 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-Ar^1-Ar^2$. В частности, на схеме проиллюстрировано, что Ar^2 замещен, по меньшей мере, $-CH_2OH$ или $-CH_2NH-C_1-C_6$ алкилом. Понятно, что Ar^1 и Ar^2 (исключая кольцевой атом для Ar^2 , который связан с $-CH_2OH$ или $-CH_2NH-C_1-C_6$ алкилом), необязательно может быть замещен одной или большим количеством групп, как описано в данном документе.

На фиг. 21 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-Ar^1-Ar^2$. В частности, на схеме проиллюстрировано, что Ar^2 замещен по меньшей мере $-CH_2NH_2$. Понятно, что Ar^1 и Ar^2 (исключая кольцевой атом для Ar^2 , который связан с $-CH_2NH_2$), необязательно, может быть замещен одной или большим количеством групп, как описано в данном документе.

На фиг. 22 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где R^1 представляет собой $-Ar^1-Ar^2$. В частности, на схеме проиллюстрировано, что Ar^2 замещен по меньшей мере $-C(=O)H$ или $-CH_2NH-C_1-C_6$ алкилом.

Понятно, что Ar^1 и Ar^2 (исключая кольцевой атом для Ar^2 , который связан с $-C(=O)H$ или $-CH_2NH-C_1-C_6$ алкилом), необязательно, может быть замещен одним или большим количеством групп, как описано в данном документе.

На фиг. 23 проиллюстрирована общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где R^1 представляет собой 4-гидроксихинолин-3-ил (или близкий к нему таутомер, например 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил) или 1-(C_1-C_6 -алкил)-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил, например 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил. Понятно, что R^{23a} , R^{23b} , R^{23c} и R^{23d} могут представлять собой C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкил, amino, циано, C_3-C_7 циклоалкил, C_1-C_6 галоалкил, галоген, гидроксил, оксо и сульфамойл, причем C_1-C_6 алкил и C_3-C_7 циклоалкил, каждый, необязательно может быть замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: amino, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилкарбоксамиды,

-YC₃-C₇-циклоалкила, -YC₁-C₆-алкилен-Z, C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ галоалкиламино и гетероциклила, при этом Y и Z являются таковыми, как определено в данном документе.

На фиг. 24 проиллюстрирована общая схема синтеза для введения R² в соединения формулы (Ia), где W представляет собой химическую связь.

На фиг. 25 проиллюстрирована схема введения соединений по изобретению в здоровых крыс в примере 4.

На фиг. 26 проиллюстрирована схема введения соединений по изобретению в крыс с сердечной недостаточностью в примере 4.

На фиг. 27 проиллюстрировано ингибирование негативных проявлений BRL в отношении LVP у здоровых крыс вследствие введения Соединения 123 (пример 4).

На фиг. 28 проиллюстрировано ингибирование негативных проявлений BRL в отношении LVP у здоровых крыс вследствие введения Соединения 310 (пример 4).

На фиг. 29 проиллюстрировано ингибирование негативных проявлений BRL в отношении LVP у здоровых крыс вследствие введения Соединения 163 (пример 4).

На фиг. 30 проиллюстрировано ингибирование негативных проявлений BRL в отношении LVP у здоровых крыс вследствие введения Соединения 154 (пример 4).

На фиг. 31 проиллюстрировано ингибирование негативных проявлений BRL в отношении LVP у здоровых крыс вследствие введения Соединения 88 (пример 4).

На фиг. 32 проиллюстрировано ингибирование негативных проявлений BRL в отношении LVP у крысы с сердечной недостаточностью вследствие введения Соединения 88 (пример 4).

На фиг. 33A проиллюстрирован пример проявления действия Соединения 88 на собаку до сердечной недостаточности.

На фиг. 33B проиллюстрирован пример проявления действия Соединения 88 на собаку после сердечной недостаточности. Горизонтальная пунктирная линия на графиках представляет собой исходное давление в ЛЖ, указывающее на наличие сердечной недостаточности (сравните более низкие давления в ЛЖ на фиг. 33A и исходное давление в ЛЖ на фиг. 33B).

На фиг. 34 проиллюстрировано проявление действия Соединения 88 на гемодинамику и сократительную способность ЛЖ у здоровых собак (n=4).

Подробное описание изобретения **Определения**

Для ясности и согласованности в данном патентном документе будут использоваться следующие определения.

Используемый в данном документе термин "введение" относится к получению соединения по изобретению или другой терапии, лекарственного средства или средства лечения пациентом, нуждающимся в лечении, в форме, которая может быть введена в организм этого пациента в терапевтически полезной форме и терапевтически полезном количестве, включая, но не ограничиваясь ими: пероральные лекарственные формы, например, таблетки, капсулы, сиропы, суспензии и т.п.; инъекционные лекарственные формы, например ВВ, ВМ или внутривенная и т.п.; трансдермальные лекарственные формы, включая кремы, желе, порошки или пластыри; буккальные лекарственные формы; ингаляционные порошки, спреи, суспензии и т.п.; и ректальные суппозитории. Практикующий врач может непосредственно предоставлять соединение пациенту в форме образца или может косвенно предоставлять соединение пациенту посредством предоставления устного или письменного рецепта для указанного соединения. Кроме того, например, пациент может получить соединение самостоятельно без участия практикующего врача. Если соединение вводится пациенту, то организм некоторым образом трансформируется соединением. Если соединение по изобретению предоставляется в сочетании с одним или большим количеством других агентов, то подразумевается, что "введение" включает в себя введение соединения и других агентов в одно и то же время или в разное время. Если агенты из комбинации вводятся в одно и то же время, то они могут быть введены вместе в одной композиции или они могут быть введены отдельно.

Используемый в данном документе термин "антагонист" относится к фрагменту, который может конкурентно связываться с β₃-адренергическим рецептором в качестве агониста (например, эндогенного лиганда), но не активирует или существенно не снижает внутриклеточный ответ по сравнению с агонистом, и, таким образом, может ингибировать внутриклеточные ответы агонистом или частичным агонистом. "Антагонист" не уменьшает исходный внутриклеточный ответ или делает это в незначительной степени в отсутствие агониста или частичного агониста.

Термин "композиция" относится к соединению или его кристаллической форме, включая, но не ограничиваясь ими: соли, сольваты и гидраты соединения по изобретению в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, например, композицией, полученной/изготовленной в процессе синтеза, до придания ей лекарственной формы, в процессе тестирования (т.е. образцов методом ТСХ, ВЭЖХ, ЯМР) и т.п.

Используемый в данном документе термин "гидрат" означает соединение по изобретению или его соль, которое дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной нековалентными межмолекулярными силами.

Термин "нуждается в лечении" и термин "нуждающийся в этом", когда речь идет о лечении, используется взаимозаменяемо для обозначения суждения, сделанного специалистом по уходу за больными (т.е. доктором, медсестрой, фельдшером и т.д. в случае людей; ветеринаром в случае животных, включая не принадлежащих к человеческому роду млекопитающих), в котором нуждается пациент или животное или от которого пациент или животное будет получать лечение. Это суждение основано на множестве факторов, которые входят в сферу компетенции специалиста по уходу за больными, но которые включают в себя знание о том, что пациент или животное болен или заболит в результате заболевания, состояния или расстройства, которое поддается лечению соединениями по изобретению. Соответственно, соединения по изобретению могут быть использованы защитным или превентивным способом; или соединения по изобретению могут быть использованы для облегчения, ингибирования или устранения заболевания, состояния или расстройства.

Термин "пациент" относится к любому животному, включая млекопитающих, например мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей, приматов и людей. В некоторых вариантах осуществления изобретения термин "пациент" относится к людям.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к конкретной композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент; включая, но не ограничиваясь ими соли, сольваты и гидраты соединений по изобретению, благодаря чему композиция поддается исследованию для определенного, эффективного результата у млекопитающего (например, без ограничения, человека).

Специалисты в данной области техники поймут и оценят методы, подходящие для определения того, имеет ли активный ингредиент желаемый эффективный результат, основанный на потребностях квалифицированного специалиста.

Фраза "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты", когда она относится к соединению/соединениям, как описано в данном документе, охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединения/соединений, фармацевтически приемлемые соли соединения/соединений, а также фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединения/соединений. Также понятно, что когда фраза "фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты" или фраза "фармацевтически приемлемый сольват или гидрат" используется, когда речь идет о соединении/соединениях, как описано в данном документе, которые являются солями, то она охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей. Специалисту в данной области техники понятно, что гидраты являются подродом сольватов.

Термин "назначение" относится к порядку, разрешению или рекомендации использовать лекарство или другую терапию, лекарственное средство или средство лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения поставщик медицинских услуг устно консультирует, рекомендует или разрешает использование соединения, режим приема препарата или другое лечение для пациента. Поставщик медицинских услуг может или не может предоставить письменный рецепт на состав, режим приема препарата или лечение. Кроме того, поставщик медицинских услуг может или не может предоставлять соединение или лечение пациенту. Например, поставщик медицинских услуг не предоставляя соединения, может посоветовать пациенту, где можно получить указанное соединение. В некоторых вариантах осуществления изобретения поставщик медицинских услуг может предоставить письменный рецепт для соединения, режим приема препарата или лечение для пациента. Рецепт может быть написан на бумаге или записан на электронных носителях. Кроме того, рецепт может быть востребован (устно) или отправлен по факсу (в письменной форме) в аптеку или рецептурный отдел. В некоторых вариантах осуществления изобретения образец соединения или способа лечения предоставляется пациенту. Как используется в данном документе, предоставление образца соединения представляет собой неявный рецепт для соединения. Различные системы здравоохранения во всем мире используют разные способы назначения и введения соединений или методов лечения, и эти способы охватываются раскрытием в данном документе.

Термин "поставщик медицинских услуг" может включать в себя, например, врача, медсестру, фельдшера или другого специалиста в области здравоохранения, который может назначать или вводить соединения (лекарства) против расстройств, описанных в данном документе. Кроме того, термин "поставщик медицинских услуг" может включать в себя всех, кто может рекомендовать, назначать, вводить или препятствовать тому, чтобы пациент получал соединение или лекарство, включая, например, поставщика страховых услуг.

Термины "в целях избежания", "предупреждение" и "профилактика" относятся к устранению или уменьшению возникновения или начала одного или большего количества симптомов, связанных с конкретным расстройством. Например, термины "в целях избежания", "предупреждение" и "профилактика" могут относиться к применению терапии на профилактической или предупредительной основе для пациента, у которого может в конечном счете проявиться по меньшей мере один симптом расстройства, но у которого этого еще не произошло. Такие пациенты могут быть идентифицированы на основе факторов риска, которые, как известно, коррелируют с последующим возникновением заболевания, например, наличием биомаркера. В альтернативном варианте профилактическую терапию можно применять в качестве профилактической меры без предварительной идентификации фактора риска. Отсрочка начала по меньшей мере одного приступа и/или симптома расстройства также может считаться предупреждением

или профилактики.

Используемый в данном документе термин "сольват" означает соединение по изобретению или его соль, которое дополнительно содержит стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Предпочтительные растворители являются летучими, нетоксичными и/или приемлемыми для введения людям в следовых количествах.

Термины "лечить", "лечение" и "способ/ средство для лечения" относятся к применению терапии для пациента, у которого уже проявляется или у которого ранее проявлялся по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения. Например, термин "лечение" может включать в себя любое из следующего в отношении заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения: частичное снятие симптомов, смягчение боли, уменьшение интенсивности симптомов, нормализацию состояния, ингибирование (например, подавление развития), успокаивание или ослабление боли или вызывание ремиссии. Термин "лечение" также может включать в себя лечение симптомов, предупреждение дополнительных симптомов, предупреждение основных физиологических причин симптомов или прекращение симптомов (профилактически и/или терапевтически) заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения. Например, термин "лечение" применительно к расстройству означает снижение тяжести одного или большего количества симптомов, связанных с конкретным расстройством. Поэтому лечение расстройства необязательно означает снижение тяжести всех симптомов, связанных с расстройством, и необязательно означает полное снижение тяжести одного или большего количества симптомов, связанных с расстройством.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном или человеке, который пытается разыскать пациент, исследователь, ветеринар, врач или другой лечащий персонал или специалист по уходу за больными, который может включать в себя одно или большее количество из следующих:

- (1) предупреждение расстройства, например предупреждение заболевания, состояния или расстройства у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не обнаруживает соответствующую патологию или симптоматику;
- (2) ингибирование расстройства, например ингибирование заболевания, состояния или расстройства у пациента, который испытывает или демонстрирует соответствующую патологию или симптоматику (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); а также
- (3) уменьшение интенсивности симптомов, например, уменьшение интенсивности симптомов заболевания, состояния или расстройства у пациента, который испытывает или демонстрирует соответствующую патологию или симптоматику (т.е. реверсия патологии и/или симптоматики).

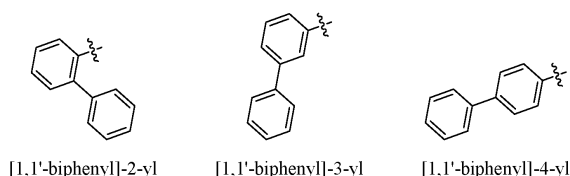
Химическая группа, фрагмент молекулы или радикал

Термин " C_2 - C_6 алкенил" обозначает радикал, содержащий от 2 до 6 атомов углерода, в котором присутствует по меньшей мере одна углерод-углеродная двойная связь. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 2 до 5 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 2 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 2 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится 2 атома углерода (т.е. $-CH=CH_2$). Оба изомера E и Z охватываются термином "алкенил". Кроме того, термин "алкенил" включает в себя ди- и три-алкенилы.

Термины " C_1 - C_6 алкилен" и " C_1 - C_4 алкилен" относятся к линейному или разветвленному насыщенному алифатическому двухвалентному радикалу, имеющему определенное количество атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода, соответственно. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 1 до 2 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 1 до 5 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 1 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится 1 или 2 атома углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится 1 атом углерода (т.е. $-CH_2-$). Примеры включают в себя, но не ограничиваются ими: метилен, этилен, н-пропилен, изопропилен, н-бутилен, втор-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, пентилен, изопентилен, трет-пентилен, неопентилен, 1-метилбутилен [т.е. $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-метилбутилен [т.е. $CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$], н-гексилен и т.п.

Термин "амино" относится к группе $-NH_2$.

Термин "арил" относится к кольцевой системе, содержащей от 6 до 12 атомов углерода, которые могут содержать одно кольцо, два конденсированных кольца или два кольца, соединенных посредством одинарной связи (т.е. бифенил) и при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры включают в себя фенил, бифенил, инданил, тетрагидронафталенил, нафталенил и т.п. Примеры бифенила включают в себя [1,1'-бифенил]-2-ил (т.е. бифенил-2-ил), [1,1'-бифенил]-3-ил (т.е. бифенил-3-ил), или [1,1'-бифенил]-4-ил (т.е. бифенил-4-ил) со следующими структурами соответственно:



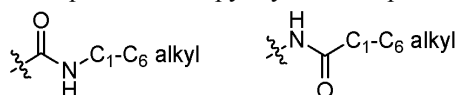
Если на арильном кольце присутствует заместитель, то заместитель может быть связан с любым доступным атомом углерода в кольце.

Термин " C_1 - C_6 алкокси" относится к радикалу, содержащему алкильную группу C_1 - C_6 , присоединенную непосредственно к атому кислорода, при этом C_1 - C_6 алкил имеет такое же определение, как и принятое в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 1 до 5 атомов углерода (т.е. C_1 - C_5 алкокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C_1 - C_4 алкокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 1 до 3 атомов углерода (т.е. C_1 - C_3 алкокси). В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится 1 или 2 атома углерода. Примеры включают в себя, но не ограничиваются ими метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и т.п.

Термин " C_1 - C_6 алкил" относится к линейному или разветвленному углеродному радикалу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода. Некоторые варианты осуществления изобретения представляют собой от 1 до 5 атомов углерода (т.е. C_1 - C_5 алкил), некоторые варианты осуществления изобретения представляют собой от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C_1 - C_4 алкил), некоторые варианты осуществления изобретения представляют собой от 1 до 3 атомов углерода (т.е. C_1 - C_3 алкил) и некоторые варианты осуществления изобретения представляют собой 1 или 2 атома углерода. Примеры алкила включают в себя, но не ограничиваются ими: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, нео-пентил, 1-метилбутил [т.е. $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$], 2-метилбутил [т.е. $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$], н-гексил и т.п.

Термин " C_1 - C_6 алкиламино" относится к радикалу, содержащему одну C_1 - C_6 алкильную группу, присоединенную к группе NH, при этом C_1 - C_6 алкил имеет то же значение, что описано в данном документе. Некоторые варианты осуществления изобретения представляют собой " C_1 - C_2 алкиламино". Некоторые примеры включают в себя метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, втор-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино и т.п.

Термин " C_1 - C_6 алкилкарбоксамид" относится к одной C_1 - C_6 алкильной группе, присоединенной к углероду либо к азоту амидной группы, при этом C_1 - C_6 алкил имеет такое же определение, как и принятое в данном документе. C_1 - C_6 алкилкарбоксамидогруппу можно представить следующим образом:



Примеры включают в себя N-метилкарбоксамид, N-этилкарбоксамид, N-н-пропилкарбоксамид, N-изопропилкарбоксамид, N-н-бутилкарбоксамид, N-втор-бутилкарбоксамид, N-изобутилкарбоксамид, N-трет-бутилкарбоксамид и т.п.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин " C_3 - C_7 циклоалкил" относится к насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 7 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 3 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 3 до 5 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 5 до 7 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 3 до 4 атомов углерода. Примеры включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п.

Термин " C_2 - C_6 диалкиламино" относится к радикалу, содержащему аминогруппу, замещенную двумя алкильными группами, причем указанные алкильные группы могут быть одинаковыми или различными, при условии, что две алкильные группы не превышают в общей сложности 6 атомов углерода между двумя алкильными группами. Некоторые варианты осуществления изобретения представляют собой C_2 - C_4 диалкиламино. Некоторые примеры включают в себя диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, метилбутиламино, метилпентиламино, метилизопропиламино, этилпропиламино, этилизопропиламино, дипропиламино, пропилизопропиламино и т.п.

Термин " C_1 - C_6 галоалкиламино" относится к радикалу, содержащему одну галоалкильную группу C_1 - C_6 , присоединенную к NH-группе, при этом C_1 - C_6 галоалкил имеет то же значение, что описано в данном документе. Некоторые варианты осуществления изобретения представляют собой " C_1 - C_2 галоалкиламино". Некоторые примеры включают в себя 2-фторэтиламино, 2,2,2-трифторэтиламино, (1,1,1-трифторпропан-2-ил)амино, 3,3,3-трифторпропиламино, 2,2,2-трифторпропиламино и т.п.

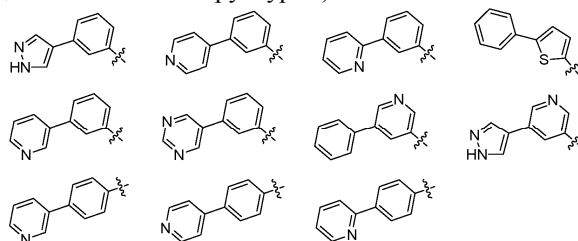
Термин " C_1 - C_6 галоалкил" относится к радикалу, содержащему C_1 - C_6 алкильную группу, замещенную одним или большим количеством атомов галогена, при этом C_1 - C_6 алкил имеет такое же определение, как и принятое в данном документе. C_1 - C_6 галоалкил может быть полностью замещен, и в этом слу-

чае он может быть представлен формулой C_nL_{2n+i} , где L представляет собой галоген, а "n" равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Если присутствует более чем один галоген, то они могут быть одинаковыми или различными и выбраны из: фтора, хлора, брома и йода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоалкил содержит от 1 до 5 атомов углерода (т.е. C_1 - C_5 галоалкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения галоалкил содержит от 1 до 4 атомов углерода (т.е. C_1 - C_4 галоалкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения галоалкил содержит от 1 до 3 атомов углерода (т.е. C_1 - C_3 галоалкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения галоалкил содержит 1 или 2 атома углерода. Примеры галоалкильных групп включают в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 1-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил, 4,4,4-трифторбутил и т.п.

Термин " C_3 - C_7 галоциклоалкил" относится к радикалу, содержащему C_3 - C_7 циклоалкильную группу, замещенную одним или большим количеством атомов галогена, при этом C_3 - C_7 циклоалкил имеет такое же определение, как и принятое в данном документе. Примеры галоциклоалкильных групп включают в себя 2,2-дифторциклопропил, 1-фторциклопропил, 4,4-дифторциклогексил и т.п.

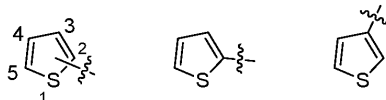
Термин "галоген" относится к группе фтора, хлора, брома или йода. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой фтор, хлор или бром. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления изобретения галоген представляет собой фтор.

Термин "гетероарил" относится к кольцевой системе, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов, которая может содержать одно кольцо, два конденсированных кольца, два кольца, соединенных одинарной связью, или три конденсированных кольца, и при этом по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, например O, S и N, причем N необязательно замещен H, C_1 - C_4 ацилом или C_1 - C_4 алкилом и по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Если гетероарильная группа замещена оксогруппой, то оксогруппа может находиться на любом доступном кольцевом атоме, например на кольцевом углероде, с образованием карбонильной группы, на кольцевом азоте, с образованием IV-оксида, и на кольцевой сере, с образованием сульфоксида (т.е. $-S(=O)-$) либо сульфона (т.е. $-S(=O)_2-$). В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится 5-6 кольцевых атомов, например, у фурилы, тиенилы, пирролы, имидазола, оксазола, тиазола, изоксазола, пиразола, изотиазола, оксадиазола, триазола, тетразола, тиадиазола, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, триазина и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения содержится от 8 до 14 кольцевых атомов, например, у хинолины, хинолина, изохинолина, циннолина, фталазина, хиназолина, хиноксалина, триазина, индола, изоиндола, индазола, индолизина, пурина, нафтиридина, птеридина, карбазола, акридина, феназина, фенотиазина, феноксазина, бензоксазола, бензотиазола, 1H-бензимидазола, имидазопиридина, бензотиенила, бензофурилы, изобензофурана, 2,3-дигидробензофурилы, 4H-бензо[1,3]диоксина, 3,4-дигидро-1H-изохинолина, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-с]пиридина, 7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридина, 5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазино[4,3-а]пиразина, бензо[1,3]диоксола, пиразоло[1,5-а]пиримидина, 1,2,3,4-тетрагидрохинолина и т.п. Если "гетероарил" представляет собой кольцевую систему, содержащую два кольца, соединенных одинарной связью, то понятно, что два кольца могут быть связаны с любым доступным кольцом углерода или доступным атомом азота. Некоторые варианты осуществления изобретения включают в себя 3-(1H-пиразол-4-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиридин-2-ил)фенил, 5-фенилтиофен-2-ил, 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиримидин-5-ил)фенил, 5-(фенил)пиридин-3-ил, 5-(1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 4-(пиридин-2-ил)фенил (соответствующие следующим химическим структурам) и т.п.



В некоторых вариантах осуществления изобретения "гетероарил" выбран из группы (1H-пиразол-4-ил)фенил, (1H-пиразол-5-ил)фенил, (пиридин-4-ил)фенил, (пиримидин-5-ил)фенил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиразинил, 1,2-дигидрохинолинил, 1,4-дигидрохинолинил, 1H-бензо[d]имидазолил, 1H-индазолил, 1H-индолил, 1-пиразоло[4,3-b]пиридинил, 1H-пиразолил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридинил, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазинил, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинил, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридинил, 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинил, 3H-имидазо[4,5-b]пиридинил, (фенил)пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ил, бензо[c][1,2,5]оксадиазолил, бензофуранил, хроманил, изохинолинил, изоксазолил, фенилтиофенил, пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, хинолинил и тиазолил. В некоторых вариантах осуществления изобретения

брения "гетероарил" выбран из группы 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-*b*]пиазин-7-ил, 1,2-дигидрохинолин-6-ил, 1,4-дигидрохинолин-3-ил, 1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ил, 1Н-индазол-5-ил, 1Н-индол-2-ил, 1Н-индол-3-ил, 1Н-индол-5-ил, 1Н-индол-6-ил, 1Н-пиазол-4-ил, 1Н-пиазоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-7-ил, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-ил, 1,4-дигидрохинолин-3-ил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил, 2,3-дигидробензофуран-5-ил, 3-(1Н-пиазол-4-ил)фенил, 3-(пиридин-2-ил)фенил, 3-(пиридин-3-ил)фенил, 3-(пиридин-4-ил)фенил, 3-(пиримидин-5-ил)фенил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ил, 3,4-дигидро-2Н-пиано[2,3-*b*]пиридин-6-ил, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-ил, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил, 4-(пиридин-2-ил)фенил, 4-(пиридин-3-ил)фенил, 4-(пиридин-4-ил)фенил, 5-(1Н-пиазол-4-ил)пиридин-3-ил, 5-(фенил)пиридин-3-ил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ил, 5-фенилтиофен-2-ил, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-ил, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4-ил, бензофуран-2-ил, бензофуран-5-ил, хроман-6-ил, хроман-7-ил, изохинолин-5-ил, изоксазол-4-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-ил, хинолин-3-ил, хинолин-6-ил, хинолин-7-ил и тиазол-4-ил. Когда речь идет о гетероарильной группе, понятно, что термины тиофенил, тиофен-2-ил, тиофен-3-ил и т.п. относятся к следующим гетероарильным группам соответственно



Термин "гетероцикл" относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 8 кольцевых атомов, при этом один, два или три кольцевых атома являются гетероатомами, выбранными, например, из О, S и N, причем N необязательно замещен H, C₁-C₄ ацилом или C₁-C₄ алкилом. В некоторых вариантах осуществления изобретения "гетероцикл" относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 8 кольцевых атомов, при этом один или два кольцевых атома являются гетероатомами, выбранными, например, из О, S и NH. Примеры гетероциклической группы включают в себя азиридины, азетидины, пиперидины, морфолины, оксетаны, имидазолидины, пиперазины, пирролидины, тиоморфолины, [1,4]оксазепаны, азепаны, тетрагидрофураны, тетрагидропираны, тетрагидротиопираны и т.п.

Термин "гидроксил" относится к группе -ОН.

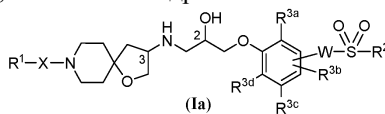
Термин "C₁-C₆ алкиленгидроксил" относится к радикалу, состоящему из гидроксильной группы, связанной с C₁-C₆ алкиленовым радикалом, при этом гидроксил и C₁-C₆ алкилен имеют такие же определения, как описанные в данном документе. Примеры включают в себя гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил и т.п.

Термин "оксо" относится к бирадикалу =О.

Термин "сульфамоил" относится к группе -S(=O)₂NH₂.

Соединения по изобретению

Один из аспектов данного изобретения охватывает, среди прочего, конкретные производные 1-окса-8-азаспира[4.5]декан-3-ил-аминопропан-1-ила, выбранные из соединений формулы (Ia), а также их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты

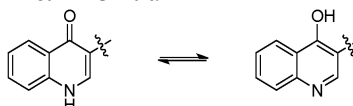


где R¹ (а также Y и Z, которые оба связаны с R¹), X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} имеют такие же определения, как описанные в данном документе выше и ниже. Понятно, что конкретные особенности данного изобретения, которые, для ясности, описаны в контексте отдельных вариантов осуществления изобретения, также могут быть предложены в комбинации в одном варианте осуществления изобретения. Напротив, различные особенности данного изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, также могут быть предложены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления изобретения, относящихся к химическим группам, представленным переменными (например, R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d}, а также R⁴, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} и R^{5d}), содержащимися в общих химических формулах, описанных в данном документе, например, в формулах (Ia), (Ia¹), (Ia²), (Ia³), (Ia⁴), (Ib), (Ic), (Ie), (Ig), (Ii) и формулах, раскрытых на фигурах, конкретно охватываются данным изобретением так же, как если бы каждая комбинация была индивидуально и явно описана в той степени, в которой такие комбинации охватывают соединения, что приводит к образованию устойчивых соединений (т.е. соединений, которые могут быть выделены, охарактеризованы и испытаны на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления изобретения, описывающих такие переменные, а также все подкомбинации применения и медицинские показания, описанные в данном документе, также конкретно охватываются данным изобретением так же, как если бы каждая подкомбинация химических групп и

подкомбинация применения и медицинских показаний была индивидуально и в явном виде изложена в данном документе.

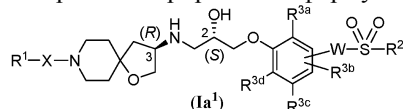
Используемый в данном документе термин "замещенный" означает, что по меньшей мере один атом водорода химической группы замещен неводородным заместителем или группой, причем указанный неводородный заместитель или группа могут быть одновалентными или двухвалентными. Если заместитель или группа являются двухвалентными, то понятно, что эта группа дополнительно замещена другим заместителем или группой. Если химическая группа в контексте данного изобретения "замещена", то она может иметь полную степень замещения; например метильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, метиленовая группа может быть замещена 1 или 2 заместителями, фенильная группа может быть замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, а нафтильная группа может быть замещена 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 заместителями и т.п. Аналогично, фраза "замещенный одним или большим количеством заместителей" относится к замещению группы, замещенной от одного заместителя до суммарного количества заместителей, физически разрешенных группой. Кроме того, если группа замещена более чем одной группой, они могут быть идентичными или могут быть разными.

Соединения по изобретению также могут включать в себя таутомерные формы, например кетонольные таутомеры и т.п. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или пространственно замкнуты в одну форму посредством соответствующей замены. Понятно, что различные таутомерные формы находятся в рамках соединений по данному изобретению. Один из примеров относится к соединениям, содержащим группу, описанную в данном документе как 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил, например, Соединение 326. Несмотря на то, что для соединения показан один таутомер, как проиллюстрировано в табл. А, понятно, что соединение охватывает все такие таутомеры; ниже представлены два типовых таутомера 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила



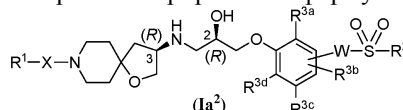
Понятно и оценено по достоинству, что соединения формулы (Ia) и связанных с ним формул могут иметь один или большее количество хиральных центров и, следовательно, могут существовать в виде энантимеров и/или диастереоизомеров. Предполагается, что изобретение распространяется на и охватывает все такие энантимеры, диастереоизомеры и их смеси, включая, но не ограничиваясь ими, рацематы.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут иметь следующую определенную стереохимию, как проиллюстрировано в формуле (Ia¹)



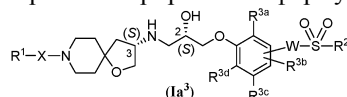
где R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} имеют такие же определения, как описанные в данном документе выше и ниже, и при этом углерод, обозначенный как C(3) оксаазаспиро[4.5]деканильной группы, связанной с азотом, имеет (R) стереохимию, а углерод, обозначенный как C(2) пропильной группы, связанной с гидроксильной группой, имеет (S) стереохимию.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут иметь следующую определенную стереохимию, как проиллюстрировано в формуле (Ia²)



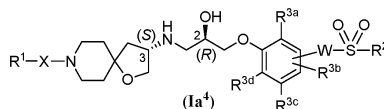
где: R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} имеют такие же определения, как описанные в данном документе выше и ниже, и при этом углерод, обозначенный как C(3) оксаазаспиро[4.5]деканильной группы, связанной с азотом, имеет (R) стереохимию, и углерод, обозначенный как C(2) пропильной группы, связанной с гидроксильной группой, имеет (R) стереохимию.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут иметь следующую определенную стереохимию, как проиллюстрировано в формуле (Ia³)



где R¹, X, W, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} имеют такие же определения, как описанные в данном документе выше и ниже, и при этом углерод, обозначенный как C(3) оксаазаспиро[4.5]деканильной группы, связанной с азотом, имеет (S) стереохимию, и углерод, обозначенный как C(2) пропильной группы, связанной с гидроксильной группой, имеет (S) стереохимию.

В некоторых вариантах осуществления соединения по данному изобретению могут иметь следующую определенную стереохимию, как проиллюстрировано в формуле (Ia⁴)



где R^1 , X , W , R^{2a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} имеют такие же определения, как описанные в данном документе выше и ниже, и при этом углерод, обозначенный как C(3) оксаазапиридо[4.5]деканильной группы, связанной с азотом, имеет (S) стереохимию, а углерод, обозначенный как C(2) пропильной группы, связанной с гидроксильной группой, имеет (R) стереохимию.

Понятно, что любые формулы, описанные в данном документе, для которых стереохимия конкретно не проиллюстрирована, могут быть записаны, чтобы конкретно показать стереохимию, как (R) и (S), (R) и (R), (S) и (S) или (S) и (R) для C(3) и C(2) соответственно, аналогичным образом, как в формулах (Ia¹), (Ia²), (Ia³) и (Ia⁴) показана соответствующая стереохимия для формулы (Ia), см. выше. Аналогично, любые формулы, описанные в данном документе, для которых стереохимия конкретно не проиллюстрирована, альтернативно могут быть определены с использованием формулировки, описанной для формул (Ia¹), (Ia²), (Ia³) и (Ia⁴), выше, для определения стереохимии как (R) и (S), (R) и (R), (S) и (S), и (S) и (R) соответственно.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения стереохимия углерода C(3) оксаазапиридо[4.5]деканильной группы, связанного с азотом, представляет собой (R), а стереохимия углерода C(2) пропильной группы, связанного с гидроксильной группой, представляет собой (S). В некоторых вариантах осуществления изобретения стереохимия углерода C(3) оксаазапиридо[4.5]деканильной группы, связанного с азотом, представляет собой (R), и стереохимия углерода C(2) пропильной группы, связанного с гидроксильной группой, представляет собой (R). В некоторых вариантах осуществления изобретения стереохимия углерода C(3) оксаазапиридо[4.5]деканильной группы, связанного с азотом, представляет собой (S), а стереохимия углерода C(2) пропильной группы, связанного с гидроксильной группой, представляет собой (S). В некоторых вариантах осуществления изобретения стереохимия углерода C(3) оксаазапиридо[4.5]деканильной группы, связанного с азотом, представляет собой (S), а стереохимия углерода C(2) пропильной группы, связанного с гидроксильной группой, представляет собой (R).

Понятно, что соединения формулы (Ia) и формул, используемых в данном раскрытии, представляют собой все индивидуальные энантиомеры и их смеси, если специально не указано или не показано иное.

Группа X

В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-SO_2-$, $-C(=O)-$ или $-CH_2C(=O)-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-SO_2-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-C(=O)-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой $-CH_2C(=O)-$.

Кольцо W

В некоторых вариантах осуществления изобретения W отсутствует или представляет собой C_1-C_3 алкилен.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой C_1-C_3 алкилен.

В некоторых вариантах осуществления изобретения W представляет собой $-CH_2-$.

Группы Y и Z

Группы Y и Z относятся к определенным заместителям на R^1 , при этом заместитель выбран из C_1-C_6 алкила и C_3-C_7 циклоалкильной группы и каждый необязательно может быть дополнительно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, состоящей из следующих, которые содержат группу Y либо обе группы Y и Z: $-Y-C_3-C_7$ -циклоалкил и $-Y-C_1-C_6$ -алкилен-Z.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y независимо выбран из $-O-$, $-NH-$ и $-N-(C_1-C_4$ алкил).

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z независимо выбран из гидроксила, C_1-C_6 алкокси, амина, C_1-C_6 алкиламина и C_2-C_6 диалкиламина.

Понятно, что, если присутствует более чем одна группа $-Y-C_3-C_7$ -циклоалкил и/или $-Y-C_1-C_6$ -алкилен-Z, то Y и Z могут быть одинаковыми или различными.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой $-O-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой $-NH-$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой $-N-(C_1-C_4$ алкил)-.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z независимо выбран из C_1-C_6 алкокси, амина и C_1-C_6 алкиламина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой гидроксил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой C_1-C_6 алкокси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой амина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой C_1-C_6 алкиламина.

В некоторых вариантах осуществления изобретения Z представляет собой C_2-C_6 диалкиламина.

Группа R¹ (арил и гетероарил)

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой арил или гетероарил, при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, amino, циано, C₃-C₇ циклоалкила, C₁-C₆ галоалкила, галогена, гидроксид, оксо и сульфамойла; и при этом C₁-C₆ алкил и C₃-C₇ циклоалкил, каждый, необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилкарбоксамид, -YC₃-C₇-циклоалкила, -YC₁-C₆-алкилен-Z, C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ галоалкиламино и гетероциклила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой арил или гетероарил, при этом каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, amino, циано, C₃-C₇ циклоалкила, C₁-C₆ галоалкила, галогена, гидроксид, оксо и сульфамойла; и при этом C₁-C₆ алкил и C₃-C₇ циклоалкил, каждый, необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилкарбоксамид, -NH-C₃-C₇-циклоалкила, -NH-C₁-C₆-алкилен-NH₂, -NH-C₁-C₆-алкилен-O-C₁-C₆-алкила, -NH-C₁-C₆-алкилен-NH-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ галоалкиламино и гетероциклила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ выбран из (1H-пиразолил)фенила, (1H-пиразолил)пиридинила, (пиридинил)фенила, (пиримидинил)фенила, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиазинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,4-дигидрохинолинила, 1H-бензо[d]имидазолила, 1H-индазолила, 1H-индолила, 1-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 1H-пиразолила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидробензофуранила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридинила, 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинила, 3H-имидазо[4,5-b]пиридинила, (фенил)пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидронафталенила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, бензо[c][1,2,5]оксадиазолила, бензофуранила, бифенила, хроманила, изохинолинила, изоксазолила, нафталенила, фенила, фенилтиофенила, пиридинила, пирроло[1,2-a]пиримидинила, хинолинила и тиазолила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: 2-метилпропан-2-ила, amino, брома, хлора, циклопропила, этокси, этила, фтора, гидроксид, изопропокси, метокси, метила, оксо, пропан-2-ила, пропан-1-ила, сульфамойла и трифторметила; и при этом указанные 2-метилпропан-2-ил, циклопропил, этил, метил и пропан-2-ил, каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2,2-трифторэтиламино, 2-аминоэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 3-аминопропиламино, ацетамидо, amino, азетидин-1-ила, бутиламино, циклобутиламино, этиламино, изобутиламино, изопропиламино, метокси, метиламино, морфолино, пропиламино, трет-бутиламино и трет-пентиламино.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ выбран из (1H-пиразолил)фенила, (1H-пиразолил)пиридинила, (пиридинил)фенила, (пиримидинил)фенила, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиазинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,4-дигидрохинолинила, 1H-бензо[d]имидазолила, 1H-индазолила, 1H-индолила, 1-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 1H-пиразолила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидробензофуранила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридинила, 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинила, 3H-имидазо[4,5-b]пиридинила, (фенил)пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидронафталенила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, бензо[c][1,2,5]оксадиазолила, бензофуранила, бифенила, хроманила, изохинолинила, изоксазолила, нафталенила, фенила, фенилтиофенила, пиридинила, пирроло[1,2-a]пиримидинила, хинолинила и тиазолила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из (2,2,2-трифторэтиламино)метила, (2-аминоэтиламино)метила, (2-метоксиэтиламино)метила, (3-аминопропиламино)метила, (бутиламино)метила, (циклобутиламино)метила, (этиламино)метила, (изобутиламино)метила, (изопропиламино)метила, (метиламино)метила, (пропиламино)метила, (трет-бутиламино)метила, (трет-пентиламино)метила, 1-амино-2-метилпропан-2-ила, 1-аминоциклопропила, 2-ацетамидоэтила, 2-аминоэтила, 2-аминопропан-2-ила, 2-метоксиэтила, amino, аминометила, азетидин-1-илметила, брома, хлора, циано, циклопропила, этокси, этила, фтора, гидроксид, изопропокси, метокси, метила, морфолинометила, оксо, пропан-1-ила, сульфамойла и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ выбран из 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиазин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-индол-2-ила, 1H-индол-3-ила, 1H-индол-5-ила, 1H-индол-6-ила, 1H-пиразол-4-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ила, 2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ила, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3-(1H-пиразол-4-ил)фенил, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-

b]пиридин-6-ила, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ила, 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ила, 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(фенил)пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидронафтаден-2-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, 6,7-дигидро-5-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, бензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, бифенил-3-ила, бифенил-4-ила, хроман-6-ила, хроман-7-ила, изохинолин-5-ила, изоксазол-4-ила, нафтаден-2-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пирроло[1,2-a]пиримидин-3-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила и тиазол-4-ила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из (2,2,2-трифторэтиламино)метила, (2-аминоэтиламино)метила, (2-метоксиэтиламино)метила, (3-аминопропиламино)метила, (бутиламино)метила, (циклобутиламино)метила, (этиламино)метила, (изобутиламино)метила, (изопропиламино)метила, (метиламино)метила, (пропиламино)метила, (трет-бутиламино)метила, (трет-пентиламино)метила, 1-амино-2-метилпропан-2-ила, 1-аминоциклопропила, 2-ацетамидоэтила, 2-аминоэтила, 2-аминопропан-2-ила, 2-метоксиэтила, amino, аминометила, азетидин-1-илметила, брома, хлора, циано, циклопропила, этокси, этила, фтора, гидроксид, изопропокси, метокси, метила, морфолинометила, оксо, пропан-1-ила, сульфамойла и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ выбран из: (R)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, (S)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,3,3-триметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ила, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиразин-7-ила, 1,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,8-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этоксинафтаден-2-ила, 1-этил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ила, 1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1Н-бензо[d]имидазол-5-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индол-2-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-индол-5-ила, 1Н-индол-6-ила, 1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ила, 1-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-7-ила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-аминотиазол-4-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, 3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(2-метилпиридин-4-ил)фенила, 3-(3-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(4-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(5-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)фенила, 3-(6-аминопиридин-3-ил)фенила, 3-(6-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-b]пиридин-6-ила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3-бром-2-метилфенила, 3-бром-4-метокси-фенила, 3-бромфенила, 3-хлорфенила, 3-цианофенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ила, 3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4'-((2,2,2-трифторэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-аминоэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-метоксиэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((3-аминопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((циклобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((этиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((метиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((пропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-пентиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-этоксибифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)бифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-4-этоксибифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)бифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)-4-этокси-бифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-4-этоксибифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминопропан-2-ил)-4-этоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-3'-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этокси-3'-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-изопропоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-5-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-этоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-4-ила, 4'-(азетидин-1-илметил)бифенил-3-ила, 4'-(морфолинометил)бифенил-3-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 4'-(сульфамойл)бифенил-3-ила, 4-бром-3-метилфенил, 4-этокси-4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4-гидроксид-6-метилхинолин-3-ила, 4-гидроксид-7-метилхинолин-3-ила, 4-гидроксид-8-метилхинолин-3-ила, 4-гидроксидхинолин-3-ила, 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-

пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ила, 4'-метилбифенил-3-ила, 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(4-(аминометил)фенил)пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидронафтаден-2-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 5-бром-6-хлорпиридин-3-ила, 5-бромпиридин-3-ила, 5-хлорнафтаден-2-ила, 5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, 6-хлорнафтаден-2-ила, 6-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 7-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ила, 7-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, хроман-6-ила, хроман-7-ила, изохинолин-5-ила, м-толила, нафтаден-2-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пирроло[1,2-а]пиримидин-3-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила и хинолин-7-ила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой (R)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой (S)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1,3,3-триметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1,8-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этоксинафтаден-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-7-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-этил-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-бензо[d]имидазол-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-индазол-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-индол-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-индол-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-индол-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-индол-6-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой 7-фтор-4-гидрокси-хинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой 8-фтор-4-гидрокси-хинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой бензофуран-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой бензофуран-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой хроман-6-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой хроман-7-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой изохинолин-5-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой м-толил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой нафтаден-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой фенил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой пиридин-2-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой пиридин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой пирроло[1,2-а]пиримидин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой хинолин-3-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой хинолин-6-ил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой и хинолин-7-ил.

Группа R^1 (арил)

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой арил, при этом каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, amino, циано, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галоалкила, галогена, гидроксила, оксо и сульфоамила; и при этом C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_7 циклоалкил, каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилкарбоксамида, $-YC_3$ - C_7 -циклоалкила, $-YC_1$ - C_6 -алкилен-Z, C_1 - C_6 алкиламино, C_1 - C_6 галоалкиламино и гетероциклила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой арил, необязательно, замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, циано, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галоалкила, галогена и сульфоамила; и при этом указанные C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_7 циклоалкил каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C_1 - C_6 алкилкарбоксамида, $-NH$ - C_3 - C_7 -циклоалкила, $-NH$ - C_1 - C_6 -алкилен- NH_2 , $-NH$ - C_1 - C_6 -алкилен- O - C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 алкиламино, C_1 - C_6 галоалкиламино и гетероциклила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбран из 5,6,7,8-тетрагидронафталила, бифенила, нафталила и фенила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метилпропан-2-ила, брома, хлора, циано, циклопропил, этокси, этила, фтора, изопропокси, метокси, метила, пропан-2-ила, сульфоамила и трифторметила; и при этом указанные 2-метилпропан-2-ил, циклопропил, этил, метил и пропан-2-ил каждый, необязательно, замещены одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2,2-трифторэтиламино, 2-аминоэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 3-аминопропиламино, ацетида, amino, азетидин-1-ила, бутиламино, циклобутиламино, этиламино, изобутиламино, изопропиламино, метиламино, морфолино, пропиламино, трет-бутиламино и трет-пентиламино.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбран из 5,6,7,8-тетрагидронафталила, бифенила, нафталила и фенила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: (2,2,2-трифторэтиламино)метила, (2-аминоэтиламино)метила, (2-метоксиэтиламино)метила, (3-аминопропиламино)метила, (бутиламино)метила, (циклобутиламино)метила, (этиламино)метила, (изобутиламино)метила, (изопропиламино)метила, (метиламино)метила, (пропиламино)метила, (трет-бутиламино)метила, (трет-пентиламино)метила, 1-амино-2-метилпропан-2-ила, 1-аминоциклопропила, 2-ацетида, 2-аминоэтила, 2-аминопропан-2-ила, аминометила, азетидин-1-илметила, брома, хлора, циано, этокси, фтора, изопропокси, метокси, метила, морфолинометила, сульфоамила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбран из 5,6,7,8-тетрагидронафтаден-2-ила, бифенил-3-ила, бифенил-4-ила, нафтаден-2-ила и фенила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из (2,2,2-трифторэтиламино)метила, (2-аминоэтиламино)метила, (2-метоксиэтиламино)метила, (3-аминопропиламино)метила, (бутиламино)метила, (циклобутиламино)метила, (этиламино)метила, (изобутиламино)метила, (изопропиламино)метила, (метиламино)метила, (пропиламино)метила, (трет-бутиламино)метила, (трет-пентиламино)метила, 1-амино-2-метилпропан-2-ила, 1-аминоциклопропила, 2-ацетида, 2-аминоэтила, 2-аминопропан-2-ила, аминометила, азетидин-1-илметила, брома, хлора, циано, этокси, фтора, изопропокси, метокси, метила, морфолинометила, сульфоамила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбран из 1-этоксинафтаден-2-ила, 3-(трифторметил)фенила, 3-бром-2-метилфенила, 3-бром-4-метоксифенила, 3-бромфенила, 3-хлорфенила, 3-цианофенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 4'-((2,2,2-трифторэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-

((2-аминоэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-метоксиэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((3-аминопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((циклобутил-амино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((этиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((метиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((пропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-пентил-амино)метил)бифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)бифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)бифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминопропан-2-ил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-3'-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-изопропоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-5-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-4-ила, 4'-(азетидин-1-илметил)бифенил-3-ила, 4'-(морфолино-метил)бифенил-3-ила, 4'-(сульфамоил)бифенил-3-ила, 4-бром-3-метилфенила, 4-этоксифенил-4'-((изопропил-амино)метил)бифенил-3-ила, 4'-метилбифенил-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ила, 5-хлорнафтален-2-ила, 6-хлорнафтален-2-ила, м-толила, нафтален-2-ила и фенила.

Группа R¹ (гетероарил)

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой гетероарил, при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, amino, циано, C₃-C₇ циклоалкила, C₁-C₆ галоалкила, галогена, гидроксифенила, оксо и сульфамойла и при этом C₁-C₆ алкил и C₃-C₇ циклоалкил, каждый, необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкилкарбоксамида, -YC₃-C₇-циклоалкила, -YC₁-C₆-алкилен-Z, C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ галоалкиламино и гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой гетероарил, необязательно, замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, amino, C₃-C₇ циклоалкила, C₁-C₆ галоалкила, галогена, гидроксифенила и оксо; и при этом указанный C₁-C₆ алкил, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino и C₁-C₆ алкокси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ выбран из (1Н-пиразолил)фенила, (1Н-пиразолил)пиридинила, (пиридинил)фенила, (пиримидинил)фенила, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиазинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,4-дигидрохинолинила, 1Н-бензо[d]имидазолила, 1Н-индазолила, 1Н-индолила, 1-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 1Н-пиразолила, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридинила, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридинила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксифено[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидробензофуранила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазинила, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-b]пиридинила, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинила, 3Н-имидазо[4,5-b]пиридинила, (фенил)пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, бензо[c][1,2,5]оксадиазолила, бензофуранила, хроманила, изохинолинила, изоксазолила, фенилтиофенила, пиридинила, пирроло[1,2-a]пиримидинила, хинолинила и тиазолила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, брома, хлора, циклопропила, этила, фтора, гидроксифенила, метокси, метила, оксо, пропан-1-ила и трифторметила; и при этом указанные этил и метил, каждый, необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino и метокси.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ выбран из (1Н-пиразолил)фенила, (1Н-пиразолил)пиридинила, (пиридинил)фенила, (пиримидинил)фенила, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиазинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,4-дигидрохинолинила, 1Н-бензо[d]имидазолила, 1Н-индазолила, 1Н-индолила, 1Н-пиразол[4,3-b]пиридинила, 1Н-пиразолила, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридинила, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридинила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксифено[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидробензофуранила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазинила, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-b]пиридинила, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинила, 3Н-имидазо[4,5-b]пиридинила, (фенил)пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, бензо[c][1,2,5]оксадиазолила, бензофуранила, хроманила, изохинолинила, изоксазолила, фенилтиофенила, пиридинила, пирроло[1,2-a]пиримидинила, хинолинила и тиазолила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метоксиэтила, amino, аминометила, брома, хлора, циклопропила, этила, фтора, гидроксифенила, метокси, метила, оксо, пропан-1-ила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ выбран из 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-

b)пиразин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1Н-бензо[d]имидазол-5-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индол-2-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-индол-5-ила, 1Н-индол-6-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ила, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-b]пиридин-6-ила, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ила, 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ила, 3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(фенил)пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, бензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, хроман-6-ила, хроман-7-ила, изохинолин-5-ила, изоксазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пирроло[1,2-a]пиримидин-3-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила и тиазол-4-ила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метоксиэтила, amino, аминометила, брома, хлора, циклопропила, этила, фтора, гидрокси, метокси, метила, оксо, пропан-1-ила и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 выбран из (R)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, (S)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,3,3-триметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ила, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиразин-7-ила, 1,6-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,8-диметил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-5-метил-1Н-пиразол-4-ила, 1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1Н-бензо[d]имидазол-5-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индол-2-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-индол-5-ила, 1Н-индол-6-ила, 1Н-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ила, 1-метил-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-аминотиазол-4-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, 3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(2-метилпиридин-4-ил)фенила, 3-(3-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(4-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(5-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)фенила, 3-(6-аминопиридин-3-ил)фенила, 3-(6-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-b]пиридин-6-ила, 3,5-диметил-изоксазол-4-ила, 3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ила, 3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 3-оксо-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 4-гидрокси-6-метилхинолин-3-ила, 4-гидрокси-7-метилхинолин-3-ила, 4-гидрокси-8-метилхинолин-3-ила, 4-гидроксихинолин-3-ила, 4-метоксихинолин-3-ила, 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ила, 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(4-(аминометил)фенил)пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 5-бром-6-хлорпиридин-3-ила, 5-бромпиридин-3-ила, 5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, 6-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 7-хлорбензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-ила, 7-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, хроман-6-ила, хроман-7-ила, изохинолин-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пирроло[1,2-a]пиримидин-3-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила и хинолин-7-ила.

Группа R^2

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, гетероцикла и C_1 - C_6 галоалкила; причем каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкиленгидроксила, amino, арила, C_3 - C_7 циклоалкила, циано, C_3 - C_7 галоциклоалкила, гидроксила и оксо.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из 1,1-дифторэтила, 1-фторэтила, 2-метилпропан-2-ила, 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила, азетидин-3-ила, циклобутила, циклопентила, циклопропила, этила, фторметила, изобутила, изопентила, изопропила, метила, оксетан-3-ила, пропан-1-ила, втор-бутила и винила; каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2-дифторциклопропила, amino, циано, циклобутила, циклогексила, циклопропила, этокси, гидрокси, гидроксиметила, метокси, оксо и фенила.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 выбран из (2,2-дифторциклопропил)метила,

R^{3c} представляет собой H или галоген и

R^{3d} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} представляет собой галоген;

R^{3b} представляет собой H;

R^{3c} представляет собой H или галоген и

R^{3d} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} представляет собой H;

R^{3b} представляет собой H; R^{3c} представляет собой галоген; и R^{3d} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} каждая независимо представляет собой H или F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} представляет собой H или F;

R^{3b} представляет собой H; R^{3c} представляет собой H или F; и R^{3d} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} представляет собой F;

R^{3b} представляет собой H;

R^{3c} представляет собой H и

R^{3d} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} представляет собой H;

R^{3b} представляет собой H;

R^{3c} представляет собой F и

R^{3d} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждая, представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3b} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3c} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3d} представляет собой галоген.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3b} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3c} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3d} представляет собой F.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3a} представляет собой H.

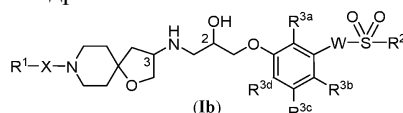
В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3b} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3c} представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{3d} представляет собой H.

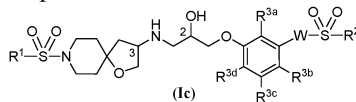
Конкретные комбинации

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ib) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



где R^1 (а также Y и Z, которые оба связаны с R^1), X, W, R^2 , R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} имеют такие же определения, как описанные в данном документе выше и ниже.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ic) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



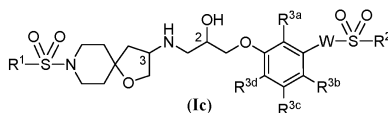
где

W отсутствует или представляет собой $-\text{CH}_2-$;

R^1 представляет собой арил или гетероарил, при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, amino, циано, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галоалкила, галогена, гидроксила, оксо и сульфоамила; и при этом указанный C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_7 циклоалкил, каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: amino, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилкарбоксамид, $-\text{NH}-\text{C}_3$ - C_7 -циклоалкила, $-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -алкилен- NH_2 , $-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -алкилен- $\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 -алкила, $-\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -алкилен- $\text{NH}-\text{C}_1$ - C_6 -алкила, C_1 - C_6 алкиламино, C_1 - C_6 галоалкиламино и гетероциклила;

R^2 выбран из C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, гетероциклила и C_1 - C_6 галоалкила; причем каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкиленгидроксид, amino, арила, C_3 - C_7 циклоалкила, циано, C_3 - C_7 галоциклоалкила, гидроксид и оксо; а также R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} каждая независимо представляет собой H или галоген.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ic) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



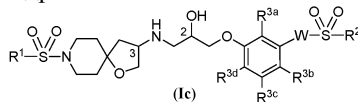
где

W отсутствует или представляет собой $-\text{CH}_2-$;

R^1 выбран из (1H-пиразолил)фенила, (1H-пиразолил)пиридинила, (пиридинил)фенила, (пиримидинил)фенила, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиразинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,4-дигидрохинолинила, 1H-бензо[d]имидазолила, 1H-индазолила, 1H-индолила, 1-пиразоло[4,3-b]пиридинила, 1H-пиразолила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридинила, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазинила, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридинила, 2,3-дигидробензофуранила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазинила, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридинила, 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинила, 3H-имидазо[4,5-b]пиридинила, (фенил)пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидронафталенила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила, 6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, бензо[c][1,2,5]оксадиазолила, бензофуранила, бифенила, хроманила, изохинолинила, изоксазолила, нафталенила, фенила, фенилтиофенила, пиридинила, пирроло[1,2-a]пиримидинила, хинолинила и тиазолила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: 2-метилпропан-2-ила, amino, брома, хлора, циклопропила, этокси, этила, фтора, гидроксид, изопропокси, метокси, метила, оксо, пропан-2-ила, пропан-1-ила, сульфамойла и трифторметила; и при этом указанные 2-метилпропан-2-ил, циклопропил, этил, метил и пропан-2-ил каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2,2-трифторэтиламино, 2-аминоэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 3-аминопропиламино, ацетамидо, amino, азетидин-1-ила, бутиламино, циклобутиламино, этиламино, изобутиламино, изопропиламино, метокси, метиламино, морфолино, пропиламино, трет-бутиламино и трет-пентиламино;

R^2 выбран из 1,1-дифторэтила, 1-фторэтила, 2-метилпропан-2-ила, 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила, азетидин-3-ила, циклобутила, цикlopentила, циклопропила, этила, фторметила, изобутила, изопентила, изопропила, метила, оксетан-3-ила, пропан-1-ила, втор-бутила и винила; каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2-дифторциклопропила, amino, циано, циклобутила, циклогексила, циклопропила, этокси, гидроксид, гидроксиметила, метокси, оксо и фенила; а также R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} каждая независимо представляет собой H или F.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ic) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



где

W отсутствует или представляет собой $-\text{CH}_2-$;

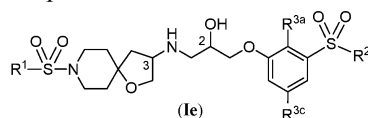
R^1 выбран из (R)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, (S)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,3,3-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ила, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиразин-7-ила, 1,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,8-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-индол-2-ила, 1H-индол-3-ила, 1H-индол-5-ила, 1H-индол-6-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ила, 1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-7-ила, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-аминотиазол-4-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, 3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(2-метилпиридин-4-ил)фенила, 3-(3-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(4-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(5-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)фенила, 3-(6-аминопиридин-3-ил)фенила, 3-(6-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-6-ила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ила, 3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 4-гидроксид-6-метил-

хинолин-3-ила, 4-гидрокси-7-метилхинолин-3-ила, 4-гидрокси-8-метилхинолин-3-ила, 4-гидрокси-хинолин-3-ила, 4-метоксихинолин-3-ила, 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-ила, 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(4-(аминометил)фенил)пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 5-бром-6-хлорпиридин-3-ила, 5-бромпиридин-3-ила, 5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, 6-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 7-хлорбензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4-ила, 7-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, хроман-6-ила, хроман-7-ила, изохинолин-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила и хинолин-7-ила;

R^2 выбран из: (2,2-дифторциклопропил)метила, 1-(гидроксиметил)циклобутила, 1-(гидроксиметил)циклопропила, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтила, 1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ила, 1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ила, 1-фторэтила, 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила, 2-амино-2-оксоэтила, 2-аминоэтила, 2-гидроксиэтила, 3,3,3-трифторпропила, 3-амино-3-оксопропила, 3-гидроксициклобутила, 3-гидроксипропила, 3-метоксипропила, 4,4,4-трифторбутила, азетидин-3-ила, бензила, карбоксиметила, цианометила, циклобутила, циклобутилметила, циклогексилметила, циклопентила, циклопропила, циклопропилметила, этила, фторметила, изобутила, изопентила, изопропила, метоксиметила, метила, оксепан-3-ила, пропан-1-ила, втор-бутила и винила; а также

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} каждая независимо представляет собой Н или F.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ie) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам

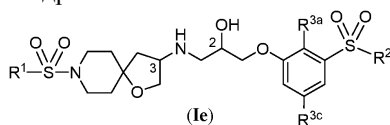


где

R^1 представляет собой арил или гетероарил, при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, amino, циано, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галоалкила, галогена, гидроксила, оксо и сульфоамила; и при этом указанный C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_7 циклоалкил, каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкилкарбоксиамида, -NH- C_3 - C_7 -циклоалкила, -NH- C_1 - C_6 -алкилен-NH₂, -NH- C_1 - C_6 -алкилен-O- C_1 - C_6 -алкила, -NH- C_1 - C_6 -алкилен-NH- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 алкиламино, C_1 - C_6 галоалкиламино и гетероциклила;

R^2 выбран из C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила, гетероциклила и C_1 - C_6 галоалкила; причем каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкиленгидроксила, amino, арила, C_3 - C_7 циклоалкила, циано, C_3 - C_7 галоциклоалкила, гидроксила и оксо; а также R^{3a} и R^{3c} каждая независимо представляет собой Н или галоген.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ie) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам

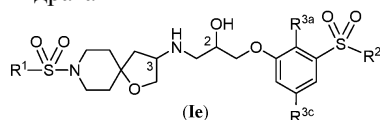


где

R^1 выбран из (1Н-пиразолил)фенил, (1Н-пиразолил)пиридинил, (пиридинил)фенил, (пиримидинил)фенил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-*b*]пиазинил, 1,2-дигидрохинолинил, 1,4-дигидрохинолинил, 1Н-бензо[*d*]имидазолил, 1Н-индазолил, 1Н-индолил, 1-пиразоло[4,3-*b*]пиридинил, 1Н-пиразолил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридинил, 2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридинил, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинил, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинил, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазинил, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридинил, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинил, (фенил)пиридинил, 5,6,7,8-тетрагидронафталенил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинил, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-ил, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазолил, бензофуранил, бифенил, хроманил, изохинолинил, изоксазолил, нафталенил, фенил, фенилтиофенил, пиридинил, пирроло[1,2-*a*]пиримидинил, хинолинил и тиазолил; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метилпропан-2-ила, amino, брома, хлора, циклопропила, этокси, этила, фтора, гидроксид, изопропокси, метокси, метила, оксо, пропан-2-ила, пропан-1-ила, сульфоамила и трифторметила; и при этом указанные 2-метилпропан-2-ил, циклопропил, этил, метил и пропан-2-ил, каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2,2-трифторэтиламино, 2-аминоэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 3-аминопропиламино, ацетиамидо, amino, азетидин-1-ила, бутиламино, циклобутиламино, этиламино, изобутиламино, изопропиламино, метокси, метиламино, морфолино, пропиламино, трет-бутиламино и трет-пентиламино;

R^2 выбран из 1,1-дифторэтила, 1-фторэтила, 2-метилпропан-2-ила, 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила, азетидин-3-ила, циклобутила, циклопентила, циклопропила, этила, фторметила, изобутила, изопентила, изопропила, метила, оксетан-3-ила, пропан-1-ила, втор-бутила и винила; каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2-дифторциклопропила, amino, циано, циклобутила, циклогексила, циклопропила, этокси, гидрокси, гидроксиметила, метокси, оксо и фенила; а также R^{3a} и R^{3c} каждая независимо представляет собой H или F.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ie) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



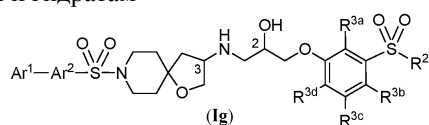
где

R^1 выбран из (R)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, (S)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,3,3-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ила, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиазин-7-ила, 1,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,8-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-индол-2-ила, 1H-индол-3-ила, 1H-индол-5-ила, 1H-индол-6-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ила, 1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 2,3-дигидро[1,4]диоксина[2,3-b]пиридин-7-ила, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-аминотиазол-4-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, 3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(2-метилпиридин-4-ил)фенила, 3-(3-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(4-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(5-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-(трифторметил) пиридин-2-ил)фенила, 3-(6-аминопиридин-3-ил)фенила, 3-(6-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-6-ила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ила, 3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 4-гидрокси-6-метилхинолин-3-ила, 4-гидрокси-7-метилхинолин-3-ила, 4-гидрокси-8-метилхинолин-3-ила, 4-гидроксихинолин-3-ила, 4-метоксихинолин-3-ила, 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ила, 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(4-(аминометил)фенил)пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 5-бром-6-хлорпиридин-3-ила, 5-бромпиридин-3-ила, 5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, 6-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 7-хлорбензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-ила, 7-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, хроман-6-ила, хроман-7-ила, изохинолин-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пирроло[1,2-a]пиримидин-3-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила и хинолин-7-ила;

R^2 выбран из (2,2-дифторциклопропил)метила, 1-(гидроксиметил)циклобутила, 1-(гидроксиметил)циклопропила, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтила, 1-амино-2-метил-1-оксопропан-2-ила, 1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ила, 1-фторэтила, 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила, 2-амино-2-оксоэтила, 2-аминоэтила, 2-гидроксиэтила, 3,3,3-трифторпропила, 3-амино-3-оксопропила, 3-гидроксициклобутила, 3-гидроксипропила, 3-метоксипропила, 4,4,4-трифторбутила, азетидин-3-ила, бензила, карбоксиметила, цианометила, циклобутила, циклобутилметила, циклогексилметила, циклопентила, циклопропила, циклопропилметила, этила, фторметила, изобутила, изопентила, изопропила, метоксиметила, метила, оксетан-3-ила, пропан-1-ила, втор-бутила и винила; а также

R^{3a} и R^{3c} каждая независимо представляет собой H или F.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ig) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



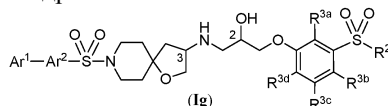
где

Ar^1 и Ar^2 независимо представляют собой 1Н-пиразолил, фенил, пиридирил, пиримидинил и тиофенил, при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, amino, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галоалкила, галогена и сульфоамила; и при этом указанные C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_7 циклоалкил каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: amino, C_1 - C_6 алкилкарбоксамида, $-NH$ - C_3 - C_7 -циклоалкила, $-NH$ - C_1 - C_6 -алкилен- NH_2 , $-NH$ - C_1 - C_6 -алкилен- O - C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 алкиламино, C_1 - C_6 галоалкиламино и гетероциклила;

R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и C_1 - C_6 галоалкила;

каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкиленгидроксила, amino, гидроксила и оксо; а также R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} каждая независимо представляет собой H или галоген.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ig) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам

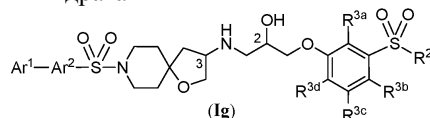


где

Ar^1 и Ar^2 вместе образуют группу, выбранную из (1Н-пиразолил)фенила, (1Н-пиразолил)пиридирила, (фенил)пиридирила, (пиридирил)фенила, (пиримидинил)фенила, бифенила и фенилтиофенила, при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метилпропан-2-ила, amino, циклопропила, этокси, этила, фтора, изопропокси, метокси, метила, n-пропила, пропан-2-ила, сульфоамила и трифторметила; и при этом указанные 2-метилпропан-2-ил, циклопропил, этил, метил и пропан-2-ил каждый, необязательно, замещены 2,2,2-трифторэтиламино, 2-аминоэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 3-аминопропиламино, ацетиамидо, amino, азетидин-1-илом, бутиламино, циклобутиламино, этиламино, изобутиламино, изопропиламино, изопропиламино, метиламино, морфолино, пропиламино, трет-бутиламино и трет-пентиламино;

R^2 выбран из 1,1-дифторэтила, 2-метилпропан-2-ила, циклопропила, этила, изопропила и метила; каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, гидрокси, гидроксиметила, метокси и оксо; а также R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждая, представляет собой H.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ig) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



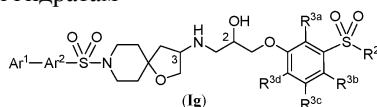
где

Ar^1 и Ar^2 вместе образуют группу, выбранную из 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил) фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(фенил)пиридин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, бифенил-3-ила и бифенил-4-ила, при этом каждый, необязательно, замещен одним большим количеством заместителей, выбранных из (2,2,2-трифторэтиламино)метила, (2-аминоэтиламино)метила, (2-метоксиэтиламино)метила, (3-аминопропиламино)метила, (бутиламино)метила, (циклобутиламино)метила, (этиламино)метила, (изобутиламино)метила, (изопропиламино)метила, (метиламино)метила, (пропиламино)метила, (трет-бутиламино)метила, (трет-пентиламино)метила, 1-амино-2-метилпропан-2-ила, 1-аминоциклопропила, 2-ацетиамидоэтила, 2-аминоэтила, 2-аминопропан-2-ила, amino, аминометила, азетидин-1-илметила, циклопропила, этокси, этила, фтора, изопропокси, метокси, метила, морфолинометила, пропила, сульфоамила и трифторметила;

R^2 выбран из 1-(гидроксиметил)циклопропила, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтила, 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила, 2-амино-2-оксоэтила, 2-гидроксиэтила, циклопропила, этила, изопропила, метоксиметила и метила; а также

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждая, представляет собой H.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ig) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



где

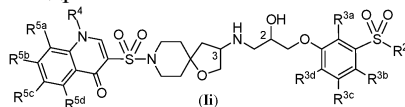
Ar^1 и Ar^2 вместе образуют группу, выбранную из 3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-пропил-1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(2-метилпиридин-4-ил)фенила, 3-(3-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(4-

метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(5-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)фенила, 3-(6-аминопиридин-3-ил)фенила, 3-(6-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 4-((2,2,2-трифторэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-аминоэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-метоксиэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((3-аминопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((циклобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((этиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((метиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((пропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-пентиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)бифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)бифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)-бифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-6-метоксифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминопропан-2-ил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-3-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-изопропоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-5-метоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-метоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-4-ила, 4'-(азетидин-1-илметил)бифенил-3-ила, 4'-(морфолинометил)бифенил-3-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 4'-(сульфамоил)бифенил-3-ила, 4-этоксифенил-4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-метилбифенил-3-ила, 5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(4-(аминометил)фенил)пиридин-3-ила и 5-фенилтиофен-2-ила;

R^2 выбран из 1-(гидроксиметил)циклопропила, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтила, 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила, 2-амино-2-оксоэтила, 2-гидроксиэтила, циклопропила, этила, изопропила, метоксиметила и метила; а также

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждая, представляет собой Н.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ii) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



где

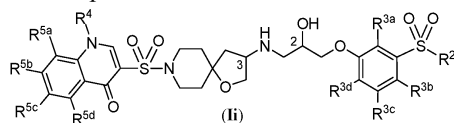
R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и C_1 - C_6 галоалкила; каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкиленгидроксила и гидроксила;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} каждая независимо представляет собой Н или галоген;

R^4 представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил; а также

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой Н, C_1 - C_6 алкил и галоген.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ii) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



где

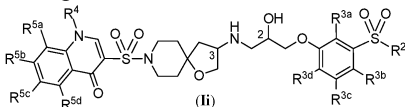
R^2 выбран из 1,1-дифторэтила, 2-метилпропан-2-ила, циклопропила, этила, 1-фторэтила, изопропила и метила; каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из гидрокси, гидроксиметила и метоксифенила;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждая, представляет собой Н;

R^4 выбран из Н, метила и этила и

R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} и R^{5d} независимо представляют собой Н, метил и фтор.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям формулы (Ii) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам и гидратам



где

R^2 выбран из 1-(гидроксиметил)циклопропила, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтила, 1-фторэтила, 1-гид-

рокси-2-метилпропан-2-ила, циклопропила, изопропила, метоксиметила и метила;

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждая, представляет собой H;

R^4 выбран из: H, метила и этила;

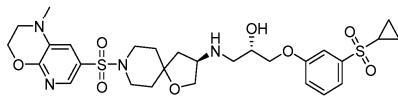
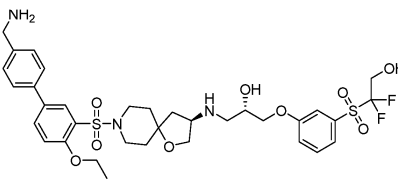
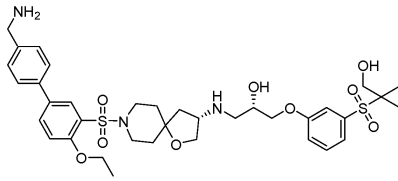
R^{5a} , R^{5b} и R^{5c} независимо представляют собой H, метил и фтор; а также

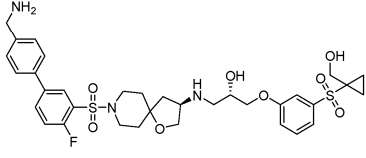
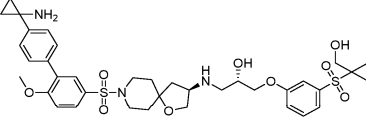
R^{5d} представляет собой H.

Некоторые варианты осуществления данного изобретения включают в себя любую комбинацию одного или большего количества соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, выбранных из следующей группы, приведенной в табл. А.

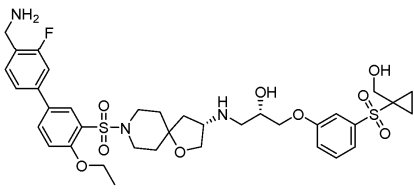
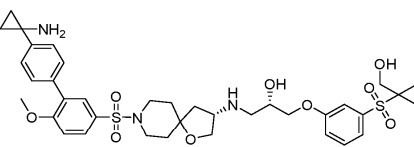
Таблица А

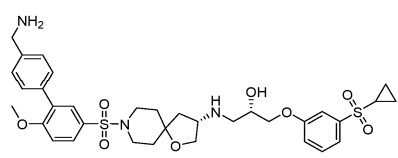
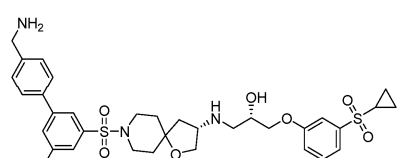
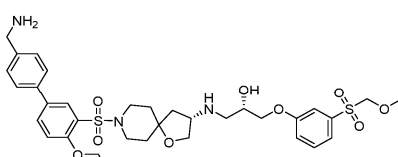
Соединение №	Химическая структура	Химическое название
5		(2S)-1-(3-(2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол
88		(S)-1-(3-(2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)-3-(8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол
123		2-(3-(2-гидрокси-3-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропокси)фенилсульфонил)ацетамид
136		(S)-1-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)-3-(8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол

154		(S)-1-((3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3- <i>b</i>][1,4]оксазин-7-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол
161		(S)-1-((R)-8-(4'-((аминометил)-4-этоксифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
163		(S)-1-((S)-8-(4'-((аминометил)-4-этоксифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол

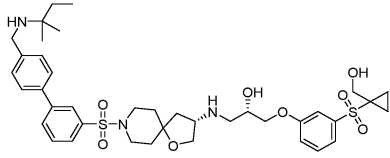
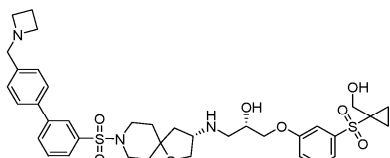
		3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
169		(S)-1-((R)-8-(4'-(4-аминометил)-4-фторбифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
199		(S)-1-((R)-8-(4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксибифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол

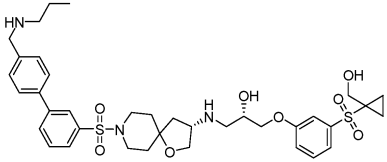
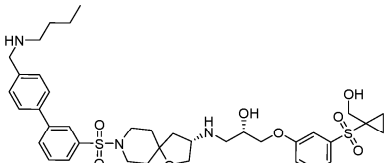
210		(S)-1-((S)-8-(4'-(2-аминоэтил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
211		(S)-1-((S)-8-(4'-(2-аминоэтил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
217		(S)-1-((R)-8-(4'-(1-аминоциклопропил)-6-фторбифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол

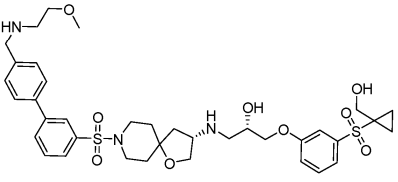
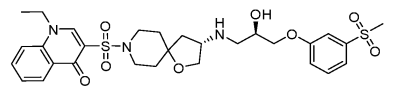
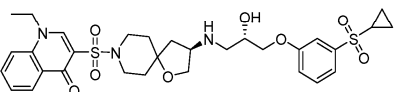
		3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
220		(S)-1-((S)-8-(4'-(аминометил)-4-этоксифторбибензилсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
225		(S)-1-((S)-8-(4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксибензилсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол

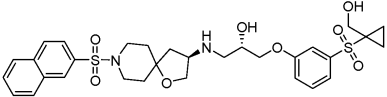
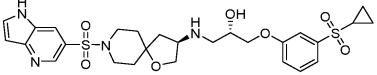
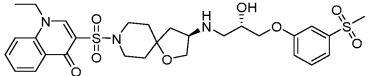
227		(S)-1-((S)-8-(4'-аминометил)-6-метоксибифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
229		(S)-1-((S)-8-(4'-аминометил)-5-метоксибифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
230		(S)-1-((S)-8-(4'-аминометил)-4-этоксифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метоксиметилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол

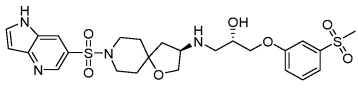
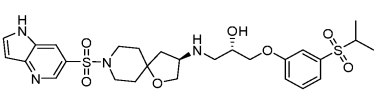
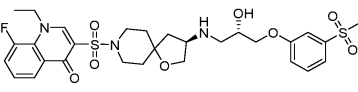
		) пропан-2-ол
232		(S)-1-((S)-8-(4-аминометил)-3-этоксифенил)-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
234		(2S)-1-(3-(1-(фторэтилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(хинолин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол
240		(S)-1-((S)-8-(4-(трет-бутиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-

		окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
241		(S)-1-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((S)-8-(4'-(трет-пентиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол
243		(S)-1-((S)-8-(4'-(азетидин-1-илметил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)п

		ропан-2-ол
244		(S)-1-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((S)-8-(4'-(пропиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол
245		(S)-1-((S)-8-(4'-(бутиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол

247		(S)-1-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((S)-8-(4'-((2-метоксиэтиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол
296		1-этил-3-((S)-3-((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропильамина)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-он
297		3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-

		илсульфонил)-1-этилхинолин-4 (1 <i>H</i>)-он
300		(<i>S</i>)-1-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((<i>R</i>)-8-(нафтален-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол
309		(<i>S</i>)-1-((<i>R</i>)-8-(1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
310		1-этил-3-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-

		азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил) хинолин-4 (1 <i>H</i>)-он
320		(<i>S</i>)-1-((<i>R</i>)-8-((1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
321		(<i>S</i>)-1-((<i>R</i>)-8-((1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ол
322		1-этил-8-фтор-3-((<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-

		8- азаспиро[4.5]де- кан-8- илсульфонил) хин- олин-4 (1H) -он
326		3-((R)-3-((S)- 3-(3- (циклопропилсул- фонил) фенокси)- 2- гидроксипропила- мино)-1-окса-8- азаспиро[4.5]де- кан-8- илсульфонил) хин- олин-4 (1H) -он
327		3-((R)-3-((S)- 3-(3- (циклопропилсул- фонил) фенокси)- 2- гидроксипропила- мино)-1-окса-8- азаспиро[4.5]де- кан-8- илсульфонил)-8- метилхинолин-4- ол
329		3-((R)-3-((S)- 3-(3- (циклопропилсул- фонил) фенокси)- 2- гидроксипропила- мино)-1-окса-8-
		азаспиро[4.5]де- кан-8- илсульфонил)-7- фторхинолин-4- ол
331		1-этил-8-фтор- 3-((R)-3-((S)- 2-гидрокси-3- (3- (изопропилсульф- онил) фенокси) пр- опиламино)-1- окса-8- азаспиро[4.5]де- кан-8- илсульфонил) хин- олин-4 (1H) -он

Некоторые варианты осуществления данного изобретения включают в себя любую комбинацию одного или большего количества соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, выбранных из следующей группы, при этом номер соединения, выделенный жирным шрифтом, непосредственно предшествующий химическому названию, используется в других частях данного раскрытия:

Соединение 5: (2S)-1-(3-(2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол;

Соединение 88: (S)-1-(3-(2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол;

Соединение 123: 2-(3-((S)-2-гидрокси-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропокси)фенилсульфонил)ацетамид;

Соединение 136: (S)-1-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ол;

Соединение 154: (S)-1-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(1-метил-2,3-дигидро-1H-

[illegible]

окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)-7-фторхинолин-4-ол и

Соединение 331: 1-этил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-он.

Некоторые варианты осуществления данного изобретения включают в себя любую комбинацию одного или большего количества соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов и гидратов, выбранных из следующей группы, при этом номер соединения, выделенный жирным шрифтом, непосредственно предшествующий химическому названию, используется в других частях данного раскрытия:

Кроме того, химические классы по изобретению и отдельные соединения, например соединения, указанные в приведенном выше списке и в таблице А, включая диастереоизомеры и их энантиомеры, охватывают все их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты и N-оксиды.

Соединения формулы (1a) по изобретению могут быть получены согласно соответствующим опубликованным в литературе методикам, которые используются специалистом в данной области техники. Типовые реагенты и методики проведения этих реакций приведены ниже в рабочих примерах. Защита и снятие защиты могут быть выполнены с использованием методик, общеизвестных в данной области техники (см., например, Greene T. W. and Wuts P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3-е издание, 1999 [Wiley]).

Понятно, что данное изобретение охватывает каждый изомер, каждый диастереоизомер, каждый энантиомер и их смеси каждого соединения и общие формулы раскрыты в данном документе так же, как если бы каждая из них раскрывалась отдельно с конкретным стереохимическим обозначением для каждого хирального атома углерода. Отдельные изомеры и энантиомеры могут быть получены посредством селективного синтеза, например, энантиомерного селективного синтеза; или они могут быть получены с использованием методов разделения, которые хорошо известны практикующим специалистам в данной области техники, например, посредством ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) (в том числе, с нормальной фазой, с обращенной фазой, и хиральной), перекристаллизации (т.е., диастереоизомерных смесей) и подобных методов.

Расстройства и способы лечения

Соединения, раскрытые в данном документе, применимы для лечения или профилактики ряда заболеваний, расстройств, состояний и/или признаков (которые в совокупности называются в данном документе "расстройствами"). Специалист в данной области техники поймет, что, когда в данном документе раскрывается расстройство или способ лечения или профилактики, такое раскрытие включает в себя вторичное медицинское применение (например, соединение для применения при лечении расстройства, применение соединения для лечения расстройства и использование соединения при изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства).

В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытые в данном документе соединения применяются для лечения или профилактики расстройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытые в данном документе соединения применяются для лечения или профилактики подтипа расстройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения раскрытые в данном документе соединения применяются для лечения или профилактики симптома расстройства.

В данном документе предложены способы лечения или профилактики опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, раскрытые в данном документе, применяются для профилактики опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, раскрытые в данном документе, применяются для лечения или профилактики опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения или профилактики опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения или предупреждения сердечной недостаточности у пациента, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Один из аспектов данного изобретения относится к способам лечения пациента, страдающего артериальной гипотензией или пациента, находящегося на грани артериальной гипотензии, включающим в себя введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению; фармацевтического продукта по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению. Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения сердечной недостаточности у

пациента.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента, страдающего артериальной гипотензией или пациента, находящегося на грани артериальной гипотензии.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента с нормальным кровяным давлением.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента, страдающего артериальной гипертензией.

Один из аспектов данного изобретения относится к использованию соединения по изобретению при изготовлении лекарственного препарата для лечения пациента после инфаркта миокарда.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическому продукту по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии.

Один из аспектов данного изобретения относится к соединениям по изобретению; фармацевтическим продуктам по изобретению или фармацевтическим композициям по изобретению для применения в способе лечения или предупреждения опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство выбрано из списка, состоящего из указанных: сердечная недостаточность; пониженная работоспособность сердца при сердечной недостаточности; смертность, повторный инфаркт и/или госпитализация в связи с сердечной недостаточностью; острая сердечная недостаточность; острая декомпенсированная сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; повреждение органа, связанное с сердечной недостаточностью (например, повреждение почек или почечная недостаточность, проблемы с клапаном сердца, проблемы с сердечным ритмом и/или повреждение печени); сердечная недостаточность из-за дисфункции левого желудочка; сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие инфаркта миокарда; смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с левожелудочковой недостаточностью или дисфункцией левого желудочка; состояние после инфаркта миокарда; левожелудочковая недостаточность; дисфункция левого желудочка; сердечная недостаточность II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность IV класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); ФВЛЖ <40% по радионуклидной вентрикулографии и ФВЛЖ ≤35% по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой снижение работоспособности сердца при сердечной недостаточности.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой смертность, повторный инфаркт и/или госпитализацию в связи с сердечной недостаточностью.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой острую сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой острую декомпенсированную сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой хроническую сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой тяжелую хроническую сердечную недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой повреждение органа, связанное с сердечной недостаточностью (например, повреждение почек или почечная недостаточность, проблемы с клапаном сердца, проблемы с сердечным ритмом и/или повреждение печени).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность из-за дисфункции левого желудочка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность с нормальной фракцией выброса.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой смертность от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие инфаркта миокарда.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с левожелудочковой недостаточностью или дисфункцией левого желудочка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство сопровождается инфарктом миокарда.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой левожелудочковую недостаточность.

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой дисфункцию левого желудочка.

Врачи могут классифицировать сердечную недостаточность пациента в зависимости от тяжести ее симптомов. В приведенной ниже таблице описана наиболее часто используемая система классификации, функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA). Она располагает пациентов в одной из четырех категорий в зависимости от того, насколько они ограничены в процессе физической активности.

Класс	Симптомы пациента
I	Никакого ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной усталости, учащенного сердцебиения, одышки (затруднения дыхания).
II	Небольшое ограничение физической активности. Комфортно в состоянии покоя. Обычная физическая активность приводит к усталости, учащенному сердцебиению, одышке (затруднению дыхания).
III	Отмечено ограничение физической активности. Комфортно в состоянии покоя. Менее чем обычная активность вызывает усталость, учащенное сердцебиение или одышку.
IV	Невозможно продолжать физическую активность без дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности в состоянии покоя. Если какая-либо физическая активность предпринимается, дискомфорт возрастает.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство является сердечной недостаточности II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой сердечную недостаточность IV класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

В некоторых вариантах осуществления изобретения опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство представляет собой ФВЛЖ <40% по радионуклидной вентрикулографии.

В некоторых вариантах осуществления опосредованное бета-3 адренергическим рецептором рас-

стройство представляет собой ФВЛЖ $\leq$ 35% по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии.

Полиморфы и псевдополиморфы

Полиморфизм - это способность вещества существовать в виде двух или большего количества кристаллических фаз, которые имеют разные расположения и/или конформации молекул в кристаллической решетке. Полиморфы проявляют одни и те же свойства в жидком или газообразном состоянии, но они ведут себя по-разному в твердом состоянии.

Помимо однокомпонентных полиморфов лекарственные средства могут также существовать в виде солей и других многокомпонентных кристаллических фаз. Например, сольваты и гидраты могут содержать главный АРІ (активный фармакологический ингредиент) и молекулы растворителя либо молекулы воды, соответственно, в виде гостевых. Аналогично, когда гостевое соединение представляет собой твердое вещество при комнатной температуре, полученную форму часто называют сокристаллом. Соли, сольваты, гидраты и сокристаллы также могут проявлять полиморфизм. Кристаллические фазы, разделяющие между собой один и тот же главный АРІ, но отличающиеся друг от друга по отношению к гостевым соединениям, могут называться псевдополиморфами друг друга.

Сольваты содержат молекулы растворителя кристаллизации в определенной кристаллической решетке. Сольваты, в которых растворителем кристаллизации является вода, называются гидратами. Поскольку вода является составной частью атмосферы, гидраты лекарственных средств могут формироваться довольно легко.

В качестве примера Stahly опубликовал полиморфный экран из 245 соединений, состоящих из "широкого разнообразия структурных типов", который показал, что около 90% из них обладали множественными твердыми формами. В целом, приблизительно половина соединений была полиморфной, часто имеющих от одной до трех форм. Около одной трети соединений образовывали гидраты и около одной трети образовывали сольваты. Данные из сокристаллических экранов из 64 соединений показали, что 60% образовывали сокристаллы, отличные от гидратов или сольватов. (G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007 г.), 7(6), 1007-1026).

Изотопы

Данное раскрытие включает в себя все изотопы атомов, встречающиеся в предлагаемых в данном документе соединениях. Изотопы включают в себя атомы, имеющие один и тот же атомный номер, но разные массовые числа. Понятно, что некоторые особенности данного(ых) изобретения(ий) включают в себя любую комбинацию одного или большего количества атомов в предлагаемых в данном документе соединениях, которые заменяются атомом, имеющим тот же атомный номер, но с другим массовым числом. Одним из таких примеров является замещение атома, который является наиболее часто встречающимся в природе изотопом, например ^1H или ^{12}C , обнаруженным в одном из соединений, предложенных в данном документе, другим атомом, который не является наиболее часто встречающимся в природе изотопом, например ^2H или ^3H (замещающим ^1H), или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (замещающим ^{12}C). Соединение, в котором такая замена имеет место, как правило, упоминается как изотопно меченное. Изотопную маркировку представленных соединений можно осуществить с использованием любого из множества различных способов синтеза, известных специалистам в данной области техники, и им приписывают легкое понимание способов синтеза и доступных реагентов, необходимых для проведения такой изотопной маркировки. В качестве общего примера, но без ограничения, изотопы водорода включают в себя ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают в себя ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают в себя ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают в себя ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает в себя ^{18}F . Изотоп серы включает в себя ^{35}S . Изотоп хлора включает в себя ^{36}Cl . Изотопы брома включают в себя ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотопы йода включают в себя ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Также предложены композиции, например композиции, полученные в процессе синтеза, предварительного составления рецептуры и т.п., и фармацевтические композиции, например, полученные с целью использования на млекопитающем для лечения одного или большего количества расстройств, описанных в данном документе, содержащие одно или большее количество из указанных соединений, в которых естественное распределение изотопов в композиции нарушено. Также в данном документе представлены композиции и фармацевтические композиции, содержащие соединения по изобретению, как описано в данном документе, при этом соль обогащена в одном или в нескольких положениях изотопом, отличным от наиболее естественного изотопа. Для измерения таких изотопных возмущений или обогащений имеются легко доступные способы, например масс-спектрометрия, и для изотопов, которые являются радиоизотопами, доступны дополнительные способы, например, радиодетекторы, используемые вместе с ВЭЖХ или ГХ.

Одной из проблем в области разработки лекарственных средств является улучшение свойств всасывания, распределения, метаболизма, выделения и токсичности (ADMET) при сохранении желаемого фармакологического профиля. Структурные изменения для улучшения свойств ADMET часто изменяют фармакологию ведущего соединения. Хотя эффекты замещения дейтерия на свойства ADMET непредсказуемы, в отдельных случаях дейтерий может улучшить свойства ADMET соединения с минимальным возмущением его фармакологии. Двумя примерами, где дейтерий позволил улучшить терапевтические образования, являются: СТР-347 и СТР-354. СТР-347 является дейтерированной версией пароксетина с

уменьшенной предрасположенностью к механической инактивации CYP2D6, которая наблюдается клинически с пароксетином. СТР-354 является дейтерированной версией перспективного доклинического модулятора (L-838417) А-рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABAA), который не был разработан из-за плохих свойств фармакокинетики (РК). В обоих случаях замещение дейтерия приводило к улучшению профилей ADMET, что обеспечивает потенциал для повышения безопасности, эффективности и/или переносимости без существенного изменения биохимической активности и селективности по сравнению с полностью водородными соединениями. Предложены замещенные дейтерием соединения по данному изобретению с улучшенными профилями ADMET и, по существу, аналогичной биохимической активностью и селективностью по сравнению с соответствующими полностью водородными соединениями.

Другие полезные свойства

Другая цель данного изобретения относится к меченым радиоактивным изотопом соединениям по данному изобретению, которые были бы полезны не только в радио-визуализации, но и в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и количественного анализа бета-3 адренергических рецепторов в образцах тканей, в том числе человека, а также для идентификации лигандов бета-3-адренергических рецепторов посредством ингибирования связывания меченого радиоактивным изотопом соединения. Еще одной целью данного изобретения является разработка новых анализов бета-3 адренергических рецепторов, которые содержат такие меченные радиоактивным изотопом соединения.

Данное раскрытие включает в себя все изотопы атомов, встречающихся в представленных соединениях, промежуточных соединениях, их солях и кристаллических формах. Изотопы включают в себя атомы, имеющие один и тот же атомный номер, но разные массовые числа. Один аспект данного изобретения включает в себя любую комбинацию одного или большего количества атомов в представленных соединениях, промежуточных соединениях, их солях и кристаллических формах, которые заменяются атомом, имеющим такой же атомный номер, но другое массовое число. Одним из таких примеров является замещение атома, который является наиболее естественным изотопом, например ^1H или ^{12}C , обнаруженным в одном из представленных соединений, промежуточных соединений, их солей и кристаллических форм, другим атомом, который не является наиболее естественным изотопом, например ^2H или ^3H (замещающий ^1H), или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (замещающий ^{12}C). Соединение, в котором такая замена имеет место, как правило, упоминается как изотопно меченное соединение. Введение изотопной метки в представленные соединения, промежуточные соединения, их соли и кристаллические формы может быть достигнуто с использованием любого из множества различных способов синтеза, известных специалистам в данной области техники, и им легко приписывается понимание указанных способов синтеза и доступных реагентов, необходимых для проведения такого введения изотопной метки. В качестве общего примера, но без ограничения, изотопы водорода включают в себя ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают в себя ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают в себя ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают в себя ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает в себя ^{18}F . Изотоп серы включает в себя ^{35}S . Изотоп хлора включает в себя ^{36}Cl . Изотопы брома включают в себя ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотопы йода включают в себя ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Другой аспект данного изобретения включает в себя композиции, например фармацевтические композиции, например, полученные с целью использования на млекопитающем для лечения одного или большего количества расстройств, описанных в данном документе, содержащие одно или большее количество из указанных соединений, промежуточных соединений, их солей и кристаллических форм, в которых естественное распределение изотопов в композиции нарушено. Другой аспект данного изобретения включает в себя композиции и фармацевтические композиции, содержащие соединения, как описано в данном документе, при этом указанное соединение обогащено в одном или в нескольких положениях изотопом, отличным от наиболее естественного изотопа. Для измерения таких изотопных возмущений или обогащений имеются легко доступные способы, например, масс-спектрометрия, и для изотопов, которые являются радиоизотопами, доступны дополнительные способы, например радиодетекторы, используемые вместе с ВЭЖХ или ГХ.

Конкретные изотопно меченные соединения по данному изобретению применимы для анализов распределения соединения и/или субстрата в ткани. В некоторых вариантах осуществления изобретения изотопы радионуклида ^3H и/или ^{14}C являются применимыми в этих исследованиях. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, например дейтерием (т.е. ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности (например, увеличение полураспада *in vivo* или требования пониженной дозировки) и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопами соединения по изобретению, как правило, могут быть получены в соответствии с процедурами, аналогичными тем, которые описаны ниже в графических материалах и примерах, посредством замены немеченого изотопами реагента меченым изотопом реагентом. Другие применимые способы синтеза описаны ниже. Кроме того, следует понимать, что все атомы, представленные в соединениях по изобретению, могут быть наиболее часто встречающимся изотопом таких атомов либо более слабым радиоизотопом или нерадиоактивным изотопом.

Способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения применимы к соедине-

ниям по изобретению и хорошо известны в данной области техники. Типовые способы синтеза для включения уровней активности трития в целевые молекулы включают в себя, например:

А. Каталитическое восстановление газообразным тритием: Эта процедура обычно дает продукты высокой удельной активности и требует наличия галогенированных или ненасыщенных прекурсоров.

В. Восстановление с боргидридом натрия [^3H]: Эта процедура является относительно недорогой и требует наличия прекурсоров, содержащих восстанавливаемые функциональные группы, например альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

С. Восстановление с литийалюминийгидридом [^3H]: Эта процедура предлагает продукты с почти теоретической удельной активностью. Она также требует, чтобы прекурсоры содержали восстанавливаемые функциональные группы, например альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и т.п.

Д. Маркировка воздействия газообразного трития: в эту процедуру вовлечены воздействующие прекурсоры, содержащие заменяемые на газообразный тритий протоны в присутствии подходящего катализатора.

Е. N-метилирование с использованием метилиодида [^3H]: Эту процедуру обычно используют для получения O-метил или N-метил (^3H) продуктов посредством обработки соответствующих прекурсоров метилиодидом (^3H) с высокой удельной активностью. Этот способ в целом обеспечивает более высокую удельную активность, например, около 70-90 Ки/ммоль.

Способы синтеза для включения уровней активности ^{125}I в целевые молекулы включают в себя:

А. Реакцию Зандмейера и подобные реакции: Эта процедура превращает ариламин или гетероариламин в соль диазония, например, соль тетрафторбората диазония, а затем в меченное ^{125}I соединение с использованием Na^{125}I . Представленная процедура была опубликована Zhu, G-D. и сотрудниками в J. Org. Chem., 2002, 67, 943-948.

В. Орто ^{125}I йодирование фенолов: Эта процедура позволяет включить ^{125}I в ортоположение фенола, как сообщает Collier, T. L. и сотрудники в J. Labelled Compd. Radiopharm., 1999, 42, S264-S266.

С. Замена арила и гетероарилбромидов на ^{125}I : Этот способ, как правило, представляет собой двухстадийный процесс. Первой стадией является превращение арил- или гетероарилбромидов в соответствующее триалкилтиновое промежуточное соединение, с использованием, например, реакции, катализируемой Pd (т.е. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$), или через арил- или гетероариллитий, в присутствии триалкилтингалогенида или гексаалкилдита [например, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Представленная процедура была опубликована Le Bas, M.-D. и сотрудниками в J. Labelled Compd. Radiopharm. 2001, 44, S280-S282.

Меченное радиоактивным изотопом соединение формулы (Ia) бета-3 адренергического рецептора может быть использовано в скрининговом анализе для идентификации/оценки соединений. В общих чертах, новое синтезированное или идентифицированное соединение (т.е. тестируемое соединение) может быть оценено на его способность снижать связывание "меченного радиоактивным изотопом соединения формулы (Ia)" с бета-3 адренергическим рецептором. Соответственно, способность тестируемого соединения конкурировать с "меченым радиоактивным изотопом соединением формулы (Ia)" для связывания с бета-3 адренергическим рецептором непосредственно коррелирует с его связывающей способностью.

Некоторые меченные соединения по изобретению связываются с конкретными бета-3 адренергическими рецепторами. В одном из вариантов осуществления изобретения IC_{50} меченного соединения составляет менее чем около 500 мкМ, в другом варианте осуществления изобретения IC_{50} меченного соединения составляет менее чем около 100 мкМ, еще в одном варианте осуществления изобретения IC_{50} меченного соединения составляет менее чем около 10 мкМ, еще в одном варианте осуществления изобретения IC_{50} меченного соединения составляет менее чем около 1 мкМ и еще в одном варианте осуществления изобретения IC_{50} меченного соединения составляет менее чем около 0,1 мкМ.

Композиции и лекарственные формы

Лекарственные формы могут быть получены любым подходящим способом, как правило, посредством равномерного смешивания активного(ых) соединения(ий) с жидкостями или тонко измельченными твердыми носителями или с теми и другими в требуемых пропорциях, а затем, при необходимости, формированием полученной смеси в желаемую форму.

Обычные вспомогательные вещества, например вяжущие вещества, наполнители, приемлемые смазывающие реагенты, скользящие вещества для производства таблеток и разрыхлители могут быть использованы в таблетках и капсулах для перорального введения. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. В альтернативном варианте пероральные препараты могут быть в форме сухого порошка, который перед использованием может быть восстановлен водой или другим подходящим жидким носителем. К жидким препаратам могут быть добавлены дополнительные добавки, например, суспендирующие или эмульгирующие агенты, неводные носители (включая пищевые масла), консерванты, а также ароматизаторы и красители. Парентеральные лекарственные формы могут быть получены посредством растворения соединения, предложенного в данном документе, в подходящем жидком носителе и при стерилизующей фильтрации раствора перед наполнением и герметизацией соответствующего флакона или ампулы. Это всего лишь несколько примеров из множества подходящих способов, хорошо известных в данной области техники для приготовления лекарственных форм.

Соединение по данному изобретению может быть включено в состав фармацевтических композиций с использованием методик, хорошо известных специалистам в данной области техники. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, помимо упомянутых в данном документе, известны в данной области техники; например, см. Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20-е издание, 2000 г., Lippincott Williams & Wilkins, (редакторы: Gennaro и соавт.).

Хотя возможно, что для использования в профилактике или лечении предлагаемое в данном документе соединение может, в качестве альтернативного применения, вводиться в виде неочищенного или чистого химического вещества, однако предпочтительно представить указанное соединение или активный ингредиент в виде фармацевтической лекарственной формы или композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические лекарственные формы включают в себя те, которые подходят для перорального, ректального, назального, местного (включая щечное и подъязычное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения или в форме, подходящей для введения путем ингаляции, вдывания или в форме трансдермального пластыря. Трансдермальные пластыри распределяют лекарственное средство с контролируемой скоростью посредством представления лекарственного средства для всасывания эффективным способом с минимальным распадом лекарственного средства. Как правило, трансдермальные пластыри содержат непроницаемую подложку, один чувствительный к давлению адгезив и съемный защитный слой с высвобождающей подложкой. Специалист в данной области техники поймет и оценит методы, подходящие для изготовления желаемого эффективного трансдермального пластыря, исходя из потребностей.

Соединения, представленные в данном документе, вместе с обычным вспомогательным лекарственным веществом, носителем или разбавителем могут, таким образом, быть помещены в форму фармацевтических лекарственных форм и их стандартных лекарственных форм и в такой форме могут быть использованы в виде твердых веществ, например таблеток или заполненных капсул, или жидкости, например растворов, суспензий, эмульсий, эликсиров, гелей или капсул, заполненных тем же самым, все для перорального применения, в виде суппозиторий для ректального введения или в виде стерильных инъекционных растворов для парентерального (в том числе подкожного) применения. Такие фармацевтические композиции и их стандартные лекарственные формы могут содержать обычные ингредиенты в обычных пропорциях, с дополнительными активными соединениями или элементами химического соединения или без них, и такие стандартные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, соизмеримое с предполагаемым к применению диапазоном суточной дозы.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в виде, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно изготавливают в форме дозированной единицы, содержащей определенное количество активного ингредиента. Примерами таких дозированных единиц являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензии с обычными добавками, например лактозой, маннитом, кукурузным крахмалом или картофельным крахмалом; с связующими веществами, например кристаллической целлюлозой, производными целлюлозы, аравийской камедью, кукурузным крахмалом или желатином; с разрыхлителями, например кукурузным крахмалом, картофельным крахмалом или натрийкарбоксиметилцеллюлозой; и со смазочными веществами, например тальком или стеаратом магния. Активный ингредиент также может быть введен посредством инъекции в виде композиции, в которой, например, физиологический раствор, декстроза или вода могут быть использованы в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя.

Соединения, предложенные в данном документе, или их соль, сольват или гидрат могут быть использованы в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, в частности в качестве модуляторов бета-3 адренергических рецепторов. Термин "активный ингредиент", определяемый в контексте "фармацевтической композиции", относится к компоненту фармацевтической композиции, который обеспечивает первичный фармакологический эффект, в отличие от "неактивного ингредиента", который, как правило, признан не обеспечивающим фармацевтического благоприятного воздействия.

Доза при использовании предложенных в данном документе соединений может варьироваться в широких пределах и, как это принято и известно доктору или другому клиницисту, должна быть адаптирована к индивидуальным состояниям в каждом отдельном случае. Это зависит, например, от характера и тяжести заболевания, подлежащего лечению, от состояния пациента, от используемого соединения или от того, подлежит ли лечению острое или хроническое заболевание или проводится ли профилактика, или от того, вводят ли активные соединения в дополнение к соединениям, представленным в данном документе. Типовые дозы включают в себя, но не ограничиваются ими: от около 0,001 до около 5000 мг, от около 0,001 до около 2500 мг, от около 0,001 до около 1000 мг, от около 0,001 до около 500 мг, от около 0,001 до около 250 мг, от около 0,001 до 100 мг, от около 0,001 до около 50 мг и от около 0,001 до около 25 мг. Многократные дозы могут быть введены в течение дня, особенно когда считаются необходимыми относительно большие количества, например 2, 3 или 4 дозы. В зависимости от пациента и, как это будет сочтено целесообразным, от поставщика медицинских услуг может потребоваться отклонение вверх или вниз от описанных в данном документе доз.

Количество активного ингредиента или его активной соли или производного, необходимое для использования в лечении, будет варьироваться не только в зависимости от выбранной конкретной соли, но также в зависимости от указания пути введения, характера состояния, которое подвергается лечению, а также возраста и состояния пациента и в конечном итоге будет по усмотрению лечащего врача или клинициста. В целом, специалист в данной области техники понимает, как экстраполировать *in vivo* данные, полученные в модели системы, как правило, в модели животных, на другую, например модель человека. В некоторых случаях эти экстраполяции могут быть просто основаны на весе модели животного по сравнению с другим, например, млекопитающим, предпочтительно человеком, однако чаще эти экстраполяции основаны не просто на весах, а, скорее включают в себя разнообразные факторы. Характерные факторы включают в себя тип, возраст, вес, пол, режим питания и состояние здоровья пациента, тяжесть заболевания, способ введения, фармакологические критерии, например активность, эффективность, фармакокинетические и токсикологические профили конкретного используемого соединения, используется ли система доставки лекарственного средства, подвергается ли лечению острое или хроническое заболевание или проводится ли профилактика, или вводят ли дополнительные активные соединения в дополнение к соединениям, предложенным в данном документе, а также как часть комбинации действующих веществ. Режим приема препарата для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями, предложенными в данном документе, выбирают в соответствии с разнообразными факторами, указанными выше. Таким образом, фактически применяемый режим приема может широко варьироваться и, следовательно, может отклоняться от предпочтительного режима приема, и специалист в данной области техники осознает, что дозировка и режим приема препарата вне этих типовых диапазонов могут быть проверены и, при необходимости, могут быть использованы в способах, предложенных в данном документе.

Желаемая доза может быть удобно представлена в разовой дозе или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или большего количества частей дозы в день. Сама часть дозы может быть дополнительно разделена, например, в ряд отдельных условно распределенных введений. Суточная доза может быть разделена, особенно когда вводятся относительно большие количества, если это будет сочтено целесообразным, на несколько частей для введения, например, две, три или четыре. При необходимости, в зависимости от индивидуального поведения, может потребоваться отклонение вверх или вниз от указанной суточной дозы.

Соединения, предложенные в данном документе, могут вводиться в широком разнообразии пероральных и парентеральных лекарственных форм. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что лекарственные формы могут содержать, в качестве активного компонента, соединение, предложенное в данном документе, либо фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват соединения, предложенного в данном документе.

Для получения фармацевтических композиций из соединений, предложенных в данном документе, выбранный подходящий фармацевтически приемлемый носитель может быть твердым, жидким либо смесью того и другого. Препараты в твердой форме включают в себя порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может быть одним или несколькими веществами, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, соллюбилизаторы, смазывающие вещества, суспендирующие агенты, связующие вещества, консерванты, вещества для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующий материал.

В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко измельченным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешивают с носителем, имеющим необходимую связывающую способность в подходящих пропорциях, и уплотняют до желаемых формы и размера.

Порошки и таблетки могут содержать активное соединение в различных процентных долях. Типовое количество в порошке или таблетке может составлять от 0,5 до около 90% активного соединения; однако специалист будет знать, когда необходимы количества за пределами этого диапазона. Подходящими носителями для порошков и таблеток являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, низкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин "препарат" относится к составу активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающим капсулу, в которой активный компонент с носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Аналогично, данный термин включает в себя облатки и пастилки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и пастилки для рассасывания могут использоваться в виде твердых форм, пригодных для перорального введения.

Для приготовления суппозиторий сначала расплавляют низкоплавкий воск, например смесь глицеридов жирных кислот или масла какао, и в этом расплаве гомогенно диспергируют активный компонент, как при перемешивании. Затем расплавленную гомогенную смесь выливают в формы удобного размера, оставляют охлаждаться и, таким образом, затвердевать.

Лекарственные формы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингре-

диенту такие подходящие носители, которые известны в данной области техники.

Препараты в жидкой форме включают в себя растворы, суспензии и эмульсии, например водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Например, жидкие препараты для парентерального введения могут быть составлены в виде растворов в водном растворе полиэтиленгликоля. Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный раствор для инъекций или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные, нелетучие масла обычно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в инъекционных препаратах находят применение жирные кислоты, например олеиновая кислота.

Предложенные в данном документе соединения могут, таким образом, быть составлены для парентерального введения (например, посредством инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывного капельного введения) и могут быть представлены в форме стандартной дозы в ампулах, предварительно заполненных шприцах, инфузий небольшого объема или в многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Фармацевтические композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать вспомогательные вещества, например суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. В альтернативном варианте активный ингредиент может быть в виде порошка, полученного посредством асептического выделения стерильного твердого вещества или лиофилизации из раствора, для разбавления перед использованием с подходящим носителем, например со стерильной, апиrogenной водой.

Водные лекарственные формы, пригодные для перорального применения, могут быть получены посредством растворения или суспендирования активного компонента в воде и добавления желательных красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей.

Водные суспензии, пригодные для перорального применения, могут быть получены диспергированием тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, например с природными или синтетическими камедями, смолами, метилцеллюлозой, натрийкарбоксиметилцеллюлозой или другими хорошо известными суспендирующими агентами.

Также включены препараты твердой формы, которые должны быть преобразованы незадолго до использования в жидкие препараты для перорального введения. Такие жидкие формы включают в себя растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, в дополнение к активному компоненту, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие средства и т.п.

Для местного введения в эпидермис предложенные в данном документе соединения могут быть составлены в виде мазей, кремов или лосьонов или в виде трансдермального пластыря.

Мази и кремы, например, могут быть составлены с водной или масляной основой с добавлением подходящих загустителей и/или гелеобразующих веществ. Лосьоны могут быть составлены с водной или масляной основой и, как правило, также содержат один или большее количество эмульгаторов, стабилизаторов, диспергаторов, суспендирующих веществ, загустителей или красителей.

Лекарственные формы, подходящие для местного введения в рот включают в себя пастилки для рассасывания, содержащие активный агент в ароматизированной основе, как правило, в сахарозе и аравийской камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, например в желатине и глицерине, или в сахарозе и аравийской камеди; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии применяют непосредственно в носовой полости обычными способами, например с использованием капельницы, пипетки или спрея. Лекарственные формы могут быть представлены в однодозовой или многодозовой форме. В последнем случае, это может быть достигнуто пациентом, вводящим соответствующий заданный объем раствора или суспензии с использованием капельницы или пипетки. В случае спрея это может быть достигнуто, например, посредством распылительного насоса для орошения с дозированием.

Введение в дыхательные пути также может быть достигнуто посредством аэрозольной лекарственной формы, в которой активный ингредиент предусмотрен в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом. Если предложенные в данном документе соединения или содержащие их фармацевтические композиции вводят в виде аэрозолей, например в виде назальных аэрозолей или путем ингаляции, это может быть осуществлено, например, с использованием впрыскивания, распылителя, распылителя с насосом, ингаляционного устройства, дозирующего ингалятора или порошкового ингалятора. Фармацевтические формы для введения соединений, предложенных в данном документе в виде аэрозоля, могут быть получены способами, хорошо известными специалисту в данной области техники. Для их получения, например, растворы или дисперсии соединений, предложенных в данном документе, в воде, смесях во-

да/спирт или в подходящих солевых растворах могут применяться с использованием обычных добавок, например, бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для повышения биодоступности, солюбилизаторов, диспергаторов и других и, при необходимости, обычные пропелленты включают в себя, например, двуокись углерода, CFC (хлорфторуглероды), например, дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан; и т.п. В целях удобства аэрозоль также может содержать поверхностно-активное вещество, например, лецитин. Дозу лекарственного средства можно контролировать посредством дозирочного клапана.

В лекарственных формах, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая интраназальные лекарственные формы, указанное соединение, как правило, имеет небольшой размер частиц, например, порядка 10 микрон или менее. Такой размер частиц может быть получен средствами, известными в данной области техники, например, посредством микронизации. При желании могут быть использованы лекарственные формы, адаптированные для обеспечения пролонгированного высвобождения активного ингредиента.

В альтернативном варианте активные ингредиенты могут быть предложены в виде сухого порошка, например, порошковой смеси соединения в подходящей порошкообразной основе, например, лактозе, крахмале, производных крахмала, например, гидроксипропилметилцеллюлозе и поливинилпирролидоне (PVP). В целях удобства носитель порошка будет образовывать гель в полости носа. Композиция порошка может быть представлена в стандартной лекарственной форме, например в капсулах или брикетах, например из желатина, или в блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен посредством ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в стандартных лекарственных формах. В такой форме препарат подразделяется на разовые дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковку, содержащую отдельные количества препарата, например пакетированные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или пастилку для рассасывания или это может быть соответствующее количество любого из вышеуказанных в упакованной форме.

Предпочтительными композициями являются таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения.

Соединения, предложенные в данном документе, могут, необязательно, существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Типовые кислоты включают в себя, но не ограничиваются ими уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этиленсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, изэтиновую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, муциновую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, сульфидную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и т.п. Конкретные соединения, предложенные в данном документе, которые содержат функциональную группу карбоновой кислоты, необязательно, могут существовать в виде фармацевтически приемлемых солей, содержащих нетоксичные, фармацевтически приемлемые катионы металлов и катионы, полученные из органических оснований. Типовые металлы включают в себя, но не ограничиваются ими: алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. В некоторых вариантах осуществления изобретения фармацевтически приемлемым металлом является натрий. Типовые органические основания включают в себя, но не ограничиваются ими, бензатин (N^1, N^2 -дибензилэтан-1,2-диамин), хлорпрокаин (2-(диэтиламино)этил 4-(хлорамино)бензоат), холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин ((2R,3R,4R,5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол), прокаин (2-(диэтиламино)этил-4-аминобензоат) и т.п. Некоторые фармацевтически приемлемые соли перечислены в Berge, et. al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

Кислотно-аддитивные соли могут быть получены в виде непосредственных продуктов синтеза соединений. В альтернативном варианте свободное основание может быть растворено в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту и соль, выделенную посредством выпаривания растворителя, или иного разделения соли и растворителя. Соединения, предложенные в данном документе, могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями с использованием способов, известных специалисту в данной области техники.

Соединения, предложенные в данном документе, могут быть преобразованы в "пролекарства". Термин "пролекарства" относится к соединениям, которые были модифицированы специальными химическими группами, известными в данной области техники, и при введении в организм пациенту эти группы подвергаются биотрансформации с получением исходного соединения. Таким образом, пролекарства можно рассматривать как соединения, предложенные в данном документе, содержащие одну или большее количество специализированных нетоксичных защитных групп, используемых в переходном режиме для изменения или для устранения свойства соединения. В одном общем аспекте "пролекарственный" подход используется для облегчения перорального всасывания. Подробное описание предложено в пуб-

ликациях Т. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 из A.C.S. Symposium Series; и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ред. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 г.

Некоторые варианты осуществления изобретения включают в себя способ получения фармацевтической композиции для "комбинированной терапии", включающий в себя смешивание по меньшей мере одного соединения в соответствии с любым из раскрытых в данном документе вариантов соединений вместе с по меньшей мере одним известным фармацевтическим агентом и фармацевтически приемлемым носителем.

Отмечается, что если модуляторы бета-3 адренергических рецепторов используются в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, то они предназначены для использования не только для людей, но также для не принадлежащих человеческому роду млекопитающих. Недавние достижения в области охраны здоровья животных требуют, чтобы проводилось согласование при использовании таких активных агентов, как модуляторы бета-3 адренергического рецептора, для лечения связанного с бета-3 адренергическим рецептором заболевания или расстройства у домашних питомцев (например, котов, собак и т.д.), а также у сельскохозяйственных животных (например, лошадей, коров и т.д.). Специалистам в данной области техники легко приписывается понимание полезности таких соединений при такой формулировке задачи.

Другие виды использования описанных рецепторов и способов станут очевидными для специалистов в данной области техники на основе, среди прочего, обзора данного раскрытия.

Как будет понятно, стадии способов по данному изобретению не должны выполняться какое-либо конкретное количество раз или в любой конкретной последовательности. Дополнительные объекты, преимущества и новые особенности данного изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после изучения следующих примеров по изобретению, которые предназначены для иллюстрации, а не для ограничения.

Примеры

Пример 1. Получение соединений по данному изобретению.

Соединения, раскрытые в данном документе, и их получение дополнительно проиллюстрированы следующими примерами.

Дополнительно проиллюстрированные способы получения для соединений по данному изобретению показаны на фиг. 1-24, где символы имеют те же определения, которые используются в данном раскрытии. Следующие примеры предложены для дальнейшего описания изобретения, однако, данное изобретение не ограничивается конкретными деталями этих примеров. Соединения, описанные в данном документе выше и ниже, называются в соответствии с версией AutoNom 2.2, CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7 или ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076. В некоторых случаях используются общие названия, и понятно, что эти общие названия будут признаны специалистами в данной области техники.

Химия: Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (^1H ЯМР) были записаны на Bruker Avance III-400, оснащенном 5 мм зондом BBFO. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) с использованием остаточного сигнала растворителя, используемого в качестве эталона. ЯМР-сокращения используются следующим образом: с=синглет, д=дублет, дд=дублет дублетов, ддд=дублет дублета дублетов, дддд=дублет дублета дублета дублетов, дт=дублет триплетов, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет, ушир.с=уширенный синглет, секстет=секстет.

Микроволновые излучения осуществляли с использованием Initiator⁺™ (Biotage ®). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле 60 F₂₅₄ (Merck), препаративную тонкослойную хроматографию (препаративную ТСХ) проводили на 1 мм пластинах силикагеля PK6F с размером зерен 60 Å (Whatman) и колоночную хроматографию проводили на колонке с силикагелем с использованием Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (Merck). Испарение осуществляли при пониженном давлении на роторном испарителе Büchi. Celite® 545 использовали для фильтрации палладия.

Технические характеристики ЖХМС (жидкостной хромато-масс спектрометрии): ВЭЖХ - Agilent 1200; насосы: G1312A; DAD:G1315B; пробоотборник: G1367B; Масс-спектрометр - Agilent G1956A; источник ионизации: ESI; Поток сухого газа: 10 л/мин; давление распылителя: 40 фунтов на квадратный дюйм (275,79 кПа); температура осушающего газа: 350°C; капиллярное напряжение: 2500 В) Программное обеспечение: Agilent Chemstation Rev.B.04.03.

Пример 1.1. Получение бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Стадия А: Получение бензил-4-аллил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата.

К смеси бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (51 г, 218,6 ммоль) в ТГФ (36,44 мл) добавили 3-бромпроп-1-ен (54,72 мл, 655,92 ммоль) и насыщенный водный раствор NH₄Cl (114 мл, 218,6 ммоль). Затем по частям добавили цинковую пыль (31,59 г, 483,1 ммоль), при этом внутреннюю температуру реакции поддерживали ниже 40°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции ее погасили H₂SO₄ (10%, 225 мл). Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite® и промыли МТБЭ (1 л). Водный слой экстрагировали МТБЭ (2х) и EtOAc (1х).

Объединенные слои органических веществ промыли водой и рассолом, а затем высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (62,39 г, выход 104%). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=276,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,55-1,63 (м, 5H), 2,24 (д, $J=7,33$ Гц, 2H), 3,25 (ушир.с, 2H), 3,93 (ушир.с, 2H), 5,14 (с, 2H), 5,21 (тд, $J=9,54$, 1,89 Гц, 1H), 5,79-5,93 (м, 1H), 7,33 (дд, $J=5,18$, 3,41 Гц, 1H), 7,35-7,40 (м, 4H).

Стадия В: Получение бензил 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата.

Смесь $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (62,64 г, 190,3 ммоль), K_2CO_3 (26,29 г, 190,3 ммоль), хинуклидина (0,25 г, 2,25 ммоль), $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ (0,20 г, 0,53 ммоль) растворили в H_2O (354,0 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин (Заметка: не все соли растворились в воде). Получили раствор бензил-4-аллил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (14,72 г, 53,44 ммоль) в $t\text{-BuOH}$ (354 мл), а затем при комнатной температуре его по частям добавили в водный раствор соли через дополнительную воронку. (Заметка: все соли уходили в раствор по мере добавления раствора бензил-4-аллил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата).

Затем добавили метансульфонамид (5,08 г, 53,44 ммоль). Реакционная смесь изменила цвет с красноватого на зеленый и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию погасили с использованием Na_2SO_3 (51,5 г). Органический слой отделили и концентрировали. Остаток растворили в EtOAc и экстрагировали водой и рассолом, затем высушили над MgSO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (19 г, выход 115%) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=310,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,47 (дд, $J=14,65$, 2,27 Гц, 1H), 1,57 (с, 2H), 1,72 (дд, $J=14,65$, 11,12 Гц, 1H), 1,81 (д, $J=12,63$ Гц, 1H), 1,88 (т, $J=5,43$ Гц, 1H), 3,12 (с, 2H), 3,16-3,23 (м, 1H), 3,25-3,37 (м, 1H), 3,48 (ддд, $J=10,86$, 6,95, 5,68 Гц, 1H), 3,65 (ддд, $J=10,80$, 4,61, 3,54 Гц, 1H), 3,92 (ушир.с, 2H), 4,14 (ушир.с, 1H), 4,68 (ушир.с, 1H), 5,14 (с, 2H), 7,29-7,40 (м, 5H).

Стадия С: Получение бензил-3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору бензил-4-(2,3-дигидроксипропил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (17,80 г, 57,55 ммоль) в CH_2Cl_2 (16 мл) и пиридине (8,90 мл) в атмосфере азота при 0°C добавили N,N -диметилпиридин-4-амин (1,41 г, 11,51 ммоль) и 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (12,07 г, 63,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции ее погасили водой и экстрагировали DCM (дихлорметаном) (5 раз). Объединенные слои органических веществ промыли 1М водным раствором HCl , водой и рассолом, затем высушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (12,5 г, выход 75%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=292,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,53-1,60 (м, 2H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,79 (ддд, $J=13,52$, 1,26, 1,14 Гц, 1H), 1,82-1,89 (м, 1H), 1,98 (дд, $J=13,52$, 6,44 Гц, 1H), 3,41 (ушир.с, 2H), 3,67 (дд, $J=12,51$, 6,44 Гц, 2H), 3,74 (ддд, $J=9,60$, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 3,90 (дд, $J=9,60$, 4,55 Гц, 1H), 4,39-4,48 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 7,26-7,39 (м, 5H).

Стадия D: Получение бензил-3-азидо-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Бензил-3-гидрокси-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (10 г, 34,31 ммоль) растворили в пиридине (22 мл) в атмосфере азота, затем охладили до 0°C . Добавили метансульфонилхлорид (8,76 мл, 113,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. (Заметка: сформировался осадок). После завершения реакции смесь разбавили EtOAc , затем промыли H_2O (40 мл), HCl (1 н., 30 мл) и рассолом (30 мл). Водные слои снова экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные слои органических веществ высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением бензил-3-((метилсульфонил)окси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде коричневого масла, которое использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=370,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Бензил 3-((метилсульфонил)окси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат с предыдущей стадии растворили в DMF (диметилформамиде) (30 мл) в атмосфере азота. Добавили азид натрия (5,13 г, 78,91 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее разбавили EtOAc и промыли водой и рассолом. Водный слой снова экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные слои органических веществ высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (10,02 г, выход 92%). ЖХМС $m/z=317,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,56-1,70 (м, 3H), 1,78-1,85 (м, 1H), 1,85-1,91 (м, 1H), 2,03 (дд, $J=13,64$, 7,07 Гц, 1H), 3,29-3,41 (м, 2H), 3,72-3,83 (м, 2H), 3,85 (ддд, $J=9,98$, 3,16, 1,01 Гц, 1H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,15-4,21 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 7,29-7,40 (м, 5H).

Стадия E: Получение бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору бензил-3-азидо-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (13,11 г, 41,43 ммоль) в ТГФ (220 мл) добавили уксусную кислоту (16,59 мл, 290,0 ммоль) и цинковую пыль (10,84 г, 165,7

ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее нейтрализовали до pH 7 с использованием NaHCO₃. Смесь пропустили через слой Celite® и промыли EtOAc с IPA (изопропанолом)/DCM (30%). Водный слой снова экстрагировали EtOAc (3х). (Заметка: продукт все еще оставался в водном слое, который затем снова экстрагировали IPA/DCM (30%). Объединенные экстракты высушили над MgSO₄ и концентрировали с получением бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в виде белого липкого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=291,2 [M+H]⁺.

Бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат с предыдущей стадии растворили в CH₂Cl₂ (220 мл) с последующим добавлением DIEA (диизопропилэтиламина) (14,43 мл, 82,86 ммоль) и (BOC)₂O (13,56 г, 62,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции растворитель удалили, а затем очистили методом колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (11,55 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=391,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,44 (с, 9H), 1,50-1,54 (м, 1H), 1,58-1,74 (м, 4H), 2,12 (дд, J=13,14, 8,08 Гц, 1H), 3,32-3,43 (м, 2H), 3,63 (дд, J=9,09, 5,56 Гц, 1H), 3,67-3,79 (м, 2H), 3,99 (дд, J=8,97, 6,19 Гц, 1H), 4,21-4,43 (м, 1H), 4,67-4,70 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 7,28-7,39 (м, 5H).

Стадия F: Разрешение хиральной ВЭЖХ энантиомеров бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Рацемический бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (11,55 г, 29,58 ммоль) разделили с получением двух энантиомеров посредством обычной фазовой препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях:

Колонка: Chiralcel OD, 5 см × 50 см ID, размер частиц 20 μм

Элюент: EtOH/Hex (10%) с TEA (триэтиламин) (0,1%)

Раствор для инъекций: 800 мг/6 мл на инъекцию

Градиент: изократический

Расход: 60 мл/мин

Детектор: 250 нм

Время удержания: 1-й энантиомер 28,98 мин, 2-й энантиомер 39,38 мин

1-й энантиомер (28,98 мин на колонке Chiralcel OD) и 2-й энантиомер (39,38 мин на колонке Chiralcel OD) проверяли посредством аналитической нормально-фазовой препаративной хиральной ВЭЖХ при следующих условиях:

Колонка: ChiralPak IC, 250×20 мм ID, размер частиц 5 μм

Элюент: EtOH/Hex (10%) с TEA (0,1%)

Раствор для инъекций: 2 мг/мл на инъекцию

Градиент: изократический

Расход: 1 мл/мин

Детектор: 250 нм

Время удерживания 1-го энантиомера (28,97 мин на Chiralcel OD) и % э.и. (энантиомерного избытка): 31,13 мин; э.и. 10 0%.

Время удерживания 2-го энантиомера (39,382 мин на Chiralcel OD) и %ее: 28,14 мин; э.и. 100%.

(S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (1-й энантиомер, 5,14 г, выход 45%, э.и. 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,43 (с, 9H), 1,49-1,59 (м, 1H), 1,59-1,75 (м, 4H), 2,10 (дд, J=13,14, 8,08 Гц, 1H), 3,33-3,46 (м, 2H), 3,58 (дд, J=9, 09, 5,56 Гц, 1H), 3,63-3,72 (м, 2H), 3,99 (дд, J=9, 09, 6,32 Гц, 1H), 4,11-4,20 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 6,86 (ушир.с, 1H), 7,26-7,39 (м, 5H).

(R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (2-й энантиомер, 4,86 г, выход 42%, э.и. 100%):

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,43 (с, 9H), 1,50-1,58 (м, 1H), 1,60-1,75 (м, 4H), 2,10 (дд, J=13,14, 8,08 Гц, 1H), 3,33-3,46 (м, 2H), 3,58 (дд, J=9, 09, 5,56 Гц, 1H), 3,63-3,72 (м, 2H), 3,99 (дд, J=9, 09, 6,32 Гц, 1H), 4,10-4,20 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 6,86 (ушир.с, 1H), 7,24-7,40 (м, 5H).

Стереохимию установили с использованием амида Мошера, как показано в примере 1.2 и примере 1.3 соответственно.

Пример 1.2. Получение (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-N-((S)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-фенилпропанамида и (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-N-((S)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-фенилпропанамида.

Стадия A: Получение одного энантиомера трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) карбамата (из 1-го энантиомера).

1-й энантиомер бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,13 г, 2,89 ммоль) из хиральной ВЭЖХ примера 1.1 растворили в MeOH (10 мл). Внесли палладий/C (30,72 мг, 0,289 ммоль) и H₂ из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день атмосферу H₂ из баллона убрали. Реакционную смесь

отфильтровали через слой Celite®, промыли EtOAc и MeOH и концентрировали с получением энантиомера трет-бутил 1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата (0,64 г, выход 86%) в виде бесцветной смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=257,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,37 (с, 9H), 1,39-1,42 (м, 2H), 1,46-1,59 (м, 4H), 1,95 (дд, $J=12,63$, 8,34 Гц, 1H), 2,70-2,82 (м, 2H), 3,17 (д, $J=2,78$ Гц, 1H), 3,40 (дд, $J=8,59$, 6,57 Гц, 1H), 3,84 (т, $J=8,00$ Гц, 1H), 3,93-4,10 (м, 1H), 6,99 (д, $J=5,56$ Гц, 1H).

Вышеуказанный полученный энантиомер трет-бутил 1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата (0,64 г, 2,49 ммоль) растворили в CH_2Cl_2 (12 мл). Добавили DIEA (1,00 мл, 5,77 ммоль), затем полученную смесь охладил на ледяной бане. К охлажденному раствору добавили нафтаден-2-сульфонилхлорид (0,92 г, 4,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=447,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 1,52 (дд, $J=13,01$, 6,44 Гц, 1H), 1,57-1,63 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 2H), 1,89 (дд, $J=12,88$, 8,34 Гц, 1H), 2,62-2,70 (м, 2H), 3,27-3,35 (м, 3H), 3,70 (дд, $J=8,97$, 6,44 Гц, 1H), 3,87-3,99 (м, 1H), 6,93-7,01 (м, 1H), 7,66-7,78 (м, 3H), 8,08 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=1,52$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение одного энантиомера 8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин.

К раствору трет-бутил 8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата (1,12 г, 2,50 ммоль), полученного на стадии А выше, в CH_2Cl_2 (20 мл) при комнатной температуре добавили 4 н. HCl (в диоксане, 6,25 мл, 25,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,19 г, выход 125%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=347,0$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,52-1,72 (м, 3H), 1,73-1,90 (м, 2H), 2,06 (дд, $J=13,64$, 8,08 Гц, 1H), 2,53-2,70 (м, 2H), 3,33-3,44 (м, 2H), 3,58 (дд, $J=9,60$, 4,29 Гц, 1H), 3,69-3,82 (м, 2H), 7,64-7,83 (м, 3H), 8,09 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,13-8,27 (м, 2H), 8,44 (д, $J=1,52$ Гц, 1H).

Стадия С: Получение (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-N-((S)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-фенилпропанамида.

К раствору полученного выше 8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин (10 мг, 26,12 мкмоль) и DIEA (7,54 мкл, 43,30 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавили (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноилхлорид (7,92 мг, 31,34 мкмоль), затем перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию погасили водой, затем экстрагировали DCM. Водный слой снова экстрагировали DCM (3х). Объединенные органические вещества высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. Стереохимию указанного в заголовке соединения установили посредством ЯМР. ЖХМС $m/z=563,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,53-1,64 (м, 3H), 1,67-1,76 (м, 2H), 2,07 (дд, $J=13,52$, 7,45 Гц, 1H), 2,79 (кв.д, $J=5,68$, 3,41 Гц, 2H), 3,39 (т, $J=1,52$ Гц, 3H), 3,49 (тд, $J=11,62$, 8,59 Гц, 2H), 3,59 (дд, $J=9,73$, 3,41 Гц, 1H), 3,89 (дд, $J=9,73$, 5,43 Гц, 1H), 4,42-4,51 (м, 1H), 6,81 (д, $J=7,33$ Гц, 1H), 7,36-7,43 (м, 3H), 7,46 (д, $J=2,27$ Гц, 2H), 7,64 (кв.д, $J=7,71$, 7,45 Гц, 2H), 7,75 (дд, $J=8,59$, 1,77 Гц, 1H), 7,93 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 8,33 (д, $J=1,26$ Гц, 1H).

Стадия D: Получение (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-N-((S)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-фенилпропанамида.

К раствору полученного выше 8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин (10 мг, 26,12 мкмоль) и DIEA (6,82 мкл, 39,17 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавили (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноилхлорид (7,92 мг, 31,34 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Ее погасили водой, затем экстрагировали DCM. Водный слой снова экстрагировали DCM (3х). Объединенные слои органических веществ высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. Стереохимию указанного в заголовке соединения установили посредством ЯМР. ЖХМС $m/z=563,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,64-1,80 (м, 4H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,13 (дд, $J=13,52$, 7,45 Гц, 1H), 2,78-2,90 (м, 2H), 3,33 (д, $J=1,26$ Гц, 3H), 3,47-3,60 (м, 3H), 3,88 (дд, $J=9,85$, 5,56 Гц, 1H), 4,48 (д.кв, $J=5,24$, 3,81 Гц, 1H), 6,98 (д, $J=7,33$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,78$ Гц, 3H), 7,42-7,48 (м, 2H), 7,64 (кв.д, $J=7,71$, 7,45 Гц, 2H), 7,76 (дд, $J=8,59$, 1,77 Гц, 1H), 7,93 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 8,34 (д, $J=1,26$ Гц, 1H).

Пример 1.3. Получение (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-N-((R)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-фенилпропанамида и (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-N-((R)-8-(нафтаден-2-

илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-фенилпропанамида.

Стадия А: Получение одного энантиомера трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) карбамата (из 2-го энантиомера).

2-й энантиомер бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (1,14 г, 2,92 ммоль) из хиральной ВЭЖХ примера 1.1 растворили в MeOH (10 мл). В полученный раствор внесли палладий/C (31,07 мг, 0,29 ммоль) и H₂ из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. На следующий день атмосферу H₂ из баллона убрали. Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite®, промыли EtOAc и MeOH и концентрировали с получением энантиомера трет-бутил 1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата (пик 2, 735 мг, 98%) в виде бесцветной смолы, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=257,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34-1,45 (м, 11H), 1,52 (дд, J=6,69, 3,41 Гц, 4H), 1,96 (дд, J=12,63, 8,34 Гц, 1H), 2,51-2,59 (м, 2H), 2,71-2,84 (м, 2H), 3,41 (дд, J=8,59, 6,57 Гц, 1H), 3,83 (дд, J=8,59, 6,82 Гц, 1H), 3,91-4,07 (м, 1H), 6,99 (ушир.с, 1H).

Вышеуказанный полученный энантиомер трет-бутил 1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата повторно растворили в CH₂Cl₂ (12 мл) после добавления DIEA (1,02 мл, 5,84 ммоль). Реакционную смесь охладили на ледяной бане, затем добавили нафтаден-2-сульфонилхлорид (0,93 г, 4,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,07 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=447,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 1,52 (дд, J=12,88, 6,32 Гц, 1H), 1,56-1,62 (м, 2H), 1,65-1,72 (м, 2H), 1,89 (дд, J=12,88, 8,34 Гц, 1H), 2,60-2,71 (м, 2H), 3,27-3,35 (м, 3H), 3,70 (дд, J=8,72, 6,44 Гц, 1H), 3,88-3,99 (м, 1H), 6,93-7,02 (м, 1H), 7,67-7,78 (м, 3H), 8,08 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,26 Гц, 1H).

Стадия В: Получение одного энантиомера 8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амина.

К раствору трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (1,07 г, 2,39 ммоль), полученному на стадии А выше в DCM при комнатной температуре добавили HCl (4 н. в диоксане, 5,97 мл, 23,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции ее концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (934 мг, выход 102%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=347,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,53-1,72 (м, 3H), 1,80 (д, J=3,79 Гц, 2H), 2,01-2,12 (м, 1H), 2,54-2,73 (м, 6H), 3,39 (д, J=15,41 Гц, 3H), 3,57 (д, J=5,05 Гц, 1H), 3,76 (д, J=8,84 Гц, 2H), 7,66-7,80 (м, 3H), 8,09 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H).

Стадия С: Получение (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-N-((R)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-фенилпропанамида.

К раствору полученного выше 8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амина (10 мг, 26,12 мкмоль) и DIEA (7,54 мкл, 43,30 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавили (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноилхлорид (7,92 мг, 31,34 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем реакцию погасили водой и экстрагировали DCM. Водный слой снова экстрагировали DCM (3х). Объединенные органические вещества высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. Стереохимию указанного в заголовке соединения установили посредством ЯМР. ЖХМС m/z=563,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,65-1,80 (м, 4H), 1,82-1,92 (м, 1H), 2,13 (дд, J=13,64, 7,58 Гц, 1H), 2,79-2,89 (м, 2H), 3,33 (д, J=1,52 Гц, 3H), 3,48-3,60 (м, 3H), 3,88 (дд, J=9,73, 5,43 Гц, 1H), 4,43-4,53 (м, 1H), 6,98 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,37-7,41 (м, 3H), 7,43-7,47 (м, 2H), 7,60-7,69 (м, 2H), 7,76 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,34 Гц, 2H), 8,34 (д, J=1,26 Гц, 1H).

Стадия D: Получение (R)-3,3,3-трифтор-2-метокси-N-((R)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)-2-фенилпропанамида.

К раствору полученного выше 8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амина (10 мг, 26,12 мкмоль) и DIEA (7,54 мкл, 43,30 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавили (S)-3,3,3-трифтор-2-метокси-2-фенилпропаноилхлорид (7,92 мг, 31,34 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем ее погасили водой и экстрагировали DCM. Водный слой снова экстрагировали DCM (3х). Объединенные слои органических веществ высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. Стереохимию указанного в заголовке соединения установили посредством ЯМР. ЖХМС m/z=563,2 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,54-1,66 (м, 2H), 1,67-1,79 (м, 3H), 2,06 (дд, J=13,52, 7,45 Гц, 1H), 2,73-2,85 (м, 2H), 3,39 (д, J=1,52 Гц, 3H), 3,44-3,55 (м, 2H), 3,59 (дд, J=9,60, 3,54 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=9,73, 5,43 Гц, 1H),

4,41-4,52 (м, 1H), 6,81 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,37-7,44 (м, 3H), 7,45-7,53 (м, 2H), 7,60-7,71 (м, 2H), 7,75 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,34 Гц, 2H), 8,33 (с, 1H).

Пример 1.4. Получение (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Стадия А: Получение бензил-4-аллил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата.

К охлажденной льдом смеси бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилата (900,00 г, 3,86 моль), 3-бромпроп-1-ена (1,17 кг, 9,65 моль) и NH_4Cl (3,30 л) в ТГФ (750,00 мл) при 5-10°C по частям добавили Zn (630,74 г, 9,65 моль). После добавления смесь выдерживали при 30°C в течение 3 ч. После расходования бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата смесь отфильтровали. Фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 л $\times$ 3). Объединенный органический слой промыли рассолом (1 л $\times$ 2), высушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,02 кг, неочищенного) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,45-1,75 (м, 4H), 2,22 (д, J=4.0 Гц, 2H), 3,23 (ушир.с, 1H), 3,92 (ушир.с, 2H), 5,05-5,25 (м, 4H), 5,75-5,95 (м, 1H), 7,25-7,45 (м, 5H).

Стадия В: Получение бензил 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата.

К раствору бензил-4-аллил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (1,16 кг, 4,21 моль) в ТГФ (2,20 л), ацетоне (2,20 л) и H_2O (2,20 л) добавили $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7,76 г, 21,05 ммоль) и NMO (1,04 кг, 8,84 моль, 933,08 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 12 ч. Смесь разбавили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (5 л) и экстрагировали этилацетатом (2 л $\times$ 2). Объединенные органические вещества промыли рассолом (2 л), высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества без дополнительной очистки (1,10 кг, выход 83,14%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,40-1,60 (м, 6H), 3,00-3,30 (м, 4H), 3,65-3,86 (м, 3H), 4,52-4,62 (м, 2H), 4,67-4,74 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,28-7,42 (м, 5H).

Стадия С: Получение бензил 3-((метилсульфонил)окси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору бензил 4-(2,3-дигидроксипропил)-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата (1,34 кг, 4,33 моль), DMAP (158,75 г, 1,30 моль) и пиридина (1,03 кг, 12,99 моль, 1,05 л) в DCM (5,36 л) добавили MsCl (1,13 кг, 9,86 моль, 763,51 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при 40°C в течение 12 ч. Затем в смесь добавили дополнительный MsCl (319,00 г, 2,78 моль, 215,54 мл) при 25°C и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Смесь разбавили DCM (5 л), последовательно промыли 1 н. HCl (4 л) и рассолом (4 л). Органическую фазу высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,55 кг) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно для следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,38-1,75 (м, 6H), 1,96-2,20 (м, 2H), 3,12-3,41 (м, 5H), 3,50-3,67 (м, 2H), 3,94-3,95 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 5,29 (с, 1H), 7,25-7,44 (м, 5H).

Стадия D: Получение бензил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору бензил 3-((метилсульфонил)окси)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (300,00 г, 812,06 ммоль) в DMF (1,50 л) добавили NaN_3 (61,00 г, 938,32 ммоль, 32,97 мл) в H_2O (150,00 мл) и полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Добавили по частям PPh_3 (425,99 г, 1,62 моль, 2,00 экв.) при 70°C (внимание: образуется газ). Смесь перемешивали при 70°C в течение еще 2 ч. После охлаждения до 15°C добавили воду (6 л) и смесь подщелочили до pH=10 с использованием Na_2CO_3 . Смесь экстрагировали этилацетатом (3 л $\times$ 3) и объединенные слои органических веществ промыли 1 н. HCl (3 л $\times$ 3). Объединенную водную фазу подщелочили до pH=10 с использованием NaOH , экстрагировали этилацетатом (3 л $\times$ 3). Объединенные органические вещества промыли рассолом (3 л), высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (153,00 г, выход 58,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,37 (с, 1H), 1,42-1,85 (м, 5H), 2,05 (дд, J=12,8 Гц, 5,4 Гц, 1H), 3,25-3,45 (м, 2H), 3,45-3,56 (м, 1H), 3,57-3,80 (м, 3H), 3,93 (дд, J=6,4 Гц, 5,7 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 7,24-7,42 (м, 5H).

Стадия E: Получение (R)-бензил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору бензил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (126 г, 434 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2,5 л) добавили ди-п-толуол-6-винной кислоты (37 г, 95,5 ммоль, 0,44 экв.) и смесь нагревали до 78°C. После перемешивания при этой температуре в течение 5 ч смесь медленно охладили до 25°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Белое твердое вещество собрали фильтрованием и твердое вещество промыли MeOH (500 мл). Фильтровальную лепешку добавили к водному раствору NaHCO_3 (500 мл) и экстрагировали DCM (1 л $\times$ 2). Объединенные органические вещества промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (54 г), которое проанализировали методом сверхкритической флюидной хроматографии

(SFC) (AD-3S_4_25_3ML, колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: 25% изопропанол (0,05% DEA) в CO₂; расход: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм), чтобы иметь значение э.и. 93%. Вышеуказанный материал (42 г, 145 ммоль, 1,0 экв.) растворили с MeOH (800 мл) с последующим добавлением ди-п-толуол-6-винной кислоты (27 г, 69 ммоль, 0,96 экв.). Смесь нагрели до 78°C. После перемешивания при этой температуре в течение 5 ч смесь медленно охладили до 25°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Белое твердое вещество собрали фильтрованием, промыли EtOH (500 мл). Осадок добавили к водному раствору NaHCO₃ (500 мл) и экстрагировали DCM (1 л × 2). Объединенные органические вещества промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (36 г, э.и. 97,5%) в виде бесцветного масла.

Стадия F: Получение (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (36 г, 124 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (600 мл) добавили TEA (25 г, 248 ммоль, 2,0 экв.) и Вос₂O (30 г, 136 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Смесь промыли холодным водным раствором HCl (1 н., 200 мл) и рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток растерли с петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения (44 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=335,1 (M-tBu+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,38 (с, 9H), 1,44-1,64 (м, 5H), 1,95-2,05 (м, 1H), 3,39-3,36 (м, 2H), 3,53-3,55 (м, 3H), 3,89 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,01-4,10 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,10 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 5H).

Анализ методом SFC: (AD-3S_5_40_3ML; колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: 40% этанола (0,05% DEA) в CO₂; расход: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм) э.и. 100%.

Пример 1.5. Получение (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Стадия A: Получение (S)-бензил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору бензил 3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (97 г, 0,334 моль, 1,0 экв.) в MeOH (2,5 л) добавили ди-п-толуол-L-винной кислоты (40 г, 104 ммоль, 0,62 экв.) и смесь нагрели до 78°C. После перемешивания при этой температуре в течение 5 ч смесь медленно охладили до 25°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Белое твердое вещество собрали фильтрованием и твердое вещество промыли MeOH (250 мл). Фильтровальную лепешку добавили к водному раствору NaHCO₃ (300 мл) и экстрагировали DCM (500 мл × 2). Объединенные органические вещества промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением остатка (45 г), который проанализировали методом SFC (AD-3S_4_25_3ML; колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: 25% изопропанол (0,05% DEA) в CO₂; расход: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм), чтобы иметь значение э.и. 95%. Вышеуказанный материал (45 г, 150 ммоль, 1,0 экв.) растворили в MeOH (1,2 л) с последующим добавлением ди-п-толуол-L-винной кислоты (28 г, 72 ммоль, 0,96 экв.) и смесь нагрели до 78°C. После перемешивания при этой температуре в течение 5 ч смесь медленно охладили до 25°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Белое твердое вещество собрали фильтрованием, промыли EtOH (500 мл). Осадок добавили к водному раствору NaHCO₃ (300 мл) и экстрагировали DCM (500 мл × 2). Объединенные органические вещества промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (40 г, э.и. 97,5%) в виде бесцветного масла.

Стадия B: Получение (S)-бензил 3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору (S)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (40 г, 138 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (600 мл) добавили TEA (28 г, 276 ммоль, 2,0 экв.) и Вос₂O (33 г, 152 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 6 ч. Смесь промыли холодным водным раствором HCl (1 н., 200 мл) и рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток растерли с петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения (51 г, 131 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=335,1 (M-tBu+H);

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,38 (с, 9H), 1,48-1,62 (м, 5H), 1,96-2,07 (м, 1H), 3,19-3,36 (м, 2H), 3,53-3,43 (м, 3H), 3,89 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,04-4,11 (м, 1H), 5,06 (с, 2H), 7,10-7,09 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 5H).

Анализ методом SFC: (AD-3S_5_40_3ML; колонка: Chiralpak AD-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: 40% этанола (0,05% DEA) в CO₂; расход: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм) э.и. 100%.

Пример 1.6. Получение (S)-2-((3-((циклопропилметил)сульфонил)фенокс)метил)оксирана (способ BB1).

Стадия A: Получение 3-метоксибензолсульфината натрия (способ BB1A).

К раствору сульфита натрия (3,56 г, 28,26 ммоль) и карбоната натрия (3 г, 28,26 ммоль) в H₂O (18,84 мл) добавили 3-метоксибензол-1-сульфонилхлорид (2 мл, 14,13 ммоль) и EtOH (9,42 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали и подвергали азеотропной перегонке с

толуолом (2х) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=170,8$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,75 (с, 3H), 6,77 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 6,99-7,06 (м, 2H), 7,20 (т, $J=7,71$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение 1-((циклопропилметил)сульфонил)-3-метоксибензола (способ BB1B).

К раствору 3-метоксибензолсульфината натрия (300 мг, 1,55 ммоль) в DMF (6,0 мл) добавили (бромметил)циклопропан (0,63 г, 1,55 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении в течение 1,5 ч при 120°C. Затем ее отфильтровали через слой Celite®, промыли EtOAc и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (289 мг, выход 83%). ЖХМС $m/z=227,0$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 0,17 (кв, $J=5,31$ Гц, 2H), 0,59 (тд, $J=7,20$, 5,05 Гц, 2H), 1,02 (тт, $J=8,08$, 4,80 Гц, 1H), 3,03 (д, $J=7,07$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 7,18 (ддд, $J=8,15$, 2,59, 1,14 Гц, 1H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,53 (д.т, $J=8,00$, 1,39 Гц, 1H).

Стадия С: Получение 3-((циклопропилметил)сульфонил)фенола (способ BB1C).

К раствору 1-((циклопропилметил)сульфонил)-3-метоксибензола (290 мг, 1,28 ммоль) в DCM (6,4 мл) при -20°C в атмосфере азота по каплям добавили трибромид бора (176 мкл, 2,56 ммоль) в DCM (2,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь охладили до -20°C, затем погасили MeOH и нейтрализовали 7 н. NH_3 в MeOH. Полученную смесь отфильтровали через слой Celite® для удаления соли NH_4Br ; органический слой промыли водой и рассолом, затем высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (229 мг, выход 72%). ЖХМС $m/z=212,8$ $[M]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 0,12-0,24 (м, 2H), 0,52-0,65 (м, 2H), 0,95-1,07 (м, 1H), 3,05 (д, $J=7,33$ Гц, 2H), 6,12 (с, 1H), 7,15 (ддд, $J=7,83$, 2,40, 1,39 Гц, 1H), 7,44 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,47-7,52 (м, 2H).

Стадия D: Получение (S)-2-((3-((циклопропилметил)сульфонил)феноксид)метил)оксирана (Способ BB1D).

В 5-миллилитровую микроволновую пробирку добавили 3-((циклопропилметил)сульфонил)фенол (100 мг, 0,47 ммоль), карбонат калия (195 мг, 1,41 ммоль) и ацетон (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавили (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (122 мг, 0,47 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через слой Celite®, промыли EtOAc и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (121 мг, выход 87%) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=269,0$ $[M+H]^+$.

Пример 1.7. Получение (S)-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)этанола (Способ BB2)

Стадия А: Получение 3-((2-гидроксиэтил)тио)фенола.

К раствору 3-меркаптофенола (14,6 г, 115,7 ммоль) в DCM (400 мл), содержащем DIEA (40,31 мл, 231,4 ммоль) при 0°C в атмосфере азота, добавили раствор 2-бромэтанола (17,35 г, 138,9 ммоль) в DCM (75 мл) через дополнительную воронку. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

После завершения реакции ее нейтрализовали водным раствором HCl (0,5 н.) до pH 6, затем органический слой отделили. Водный слой снова экстрагировали DCM. Объединенные слои органических веществ промыли рассолом, затем высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (21,65 г, выход 62%). ЖХМС $m/z=171,2$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 2,97 (т, $J=6,95$ Гц, 2H), 3,51-3,58 (м, 2H), 4,91 (т, $J=5,56$ Гц, 1H), 6,57 (ддд, $J=8,72$, 1,39, 1,26 Гц, 1H), 6,70-6,75 (м, 2H), 7,09 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 9,49 (с, 1H).

Стадия В: Получение 3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)фенола.

К раствору 3-((2-гидроксиэтил)тио)фенола (21,65 г, 78,9 ммоль) в MeOH (217,5 мл) и H_2O (54,38 мл) при 0°C по частям добавили пероксимоносльфат калия, Oxone® (72,95 г, 157,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ее отфильтровали через слой Celite®, промыли MeOH и концентрировали. Остаток разбавили в воде, затем довели pH до pH 8-9 с использованием $NaHCO_3$. Водный раствор экстрагировали DCM. Объединенные слои органических веществ промыли водой (1х) и рассолом (1х), затем высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (14,02 г, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=203,2$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 3,39 (т, $J=6,44$ Гц, 2H), 3,61-3,70 (м, 2H), 4,87 (т, $J=5,43$ Гц, 1H), 7,09 (ддд, $J=8,15$, 2,46, 1,01 Гц, 1H), 7,23 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=8,97$, 1,39 Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 10,19 (с, 1H).

Стадия С: Получение (S)-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)этанола

К смеси 3-((2-гидроксиэтил)сульфонил)фенола (14,02 г, 45,76 ммоль) и карбоната калия (18,97 г,

137,3 ммоль) в ацетоне (91,51 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота добавили (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (11,86 г, 45,76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. После того как реакционную смесь охладили до комнатной температуры, смесь отфильтровали через слой Celite®, затем промыли ацетоном, затем концентрировали. Остаток повторно растворили в EtOAc и промыли водным раствором NaOH (1 н.), водой и рассолом. Водный слой снова экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные слои органических веществ промыли водой и рассолом, затем высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (15,23 г, выход 85%). ЖХМС m/z=259,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,74 (дд, J=5,05, 2,53 Гц, 1H), 2,86 (т, J=4,29 Гц, 1H), 3,33-3,38 (м, 1H), 3,46 (т, J=6,44 Гц, 2H), 3,63-3,70 (м, 2H), 3,94 (дд, J=11,37, 6,57 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=11,37, 2,53 Гц, 1H), 4,87 (т, J=5,56 Гц, 1H), 7,32 (д.т, J=8,27, 1,29 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,56 (т, J=7,96 Гц, 1H).

Пример 1.8. Получение (S)-2-((3-(метилсульфонил)фенокс)метил)оксирана (способ BB3).

Стадия А: Получение 3-(метилсульфонил)фенола (способ BB3A).

К раствору 1-метокси-3-(метилсульфонил)бензола (2,58 г, 13,86 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) при температуре ниже -20°C в атмосфере азота медленно добавили раствор трибромида бора (2,63 мл, 27,72 ммоль). Реакция изменила цвет с бледно-желтого на красный. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. После завершения реакции смесь охладили до -20°C, затем погасили MeOH, а затем разбавили CH₂Cl₂. Реакционную смесь нейтрализовали NaHCO₃ посредством медленного добавления в насыщенный водный раствор NaHCO₃ с последующим добавлением твердого NaHCO₃. Органический слой отделили, а водный слой снова экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенные слои органических веществ высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,46 г, выход 103%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=173,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,09 (с, 3H), 7,15 (ддд, J=7,83, 2,53, 1,52 Гц, 1H), 7,41-7,53 (м, 3H).

Стадия В: Получение (S)-2-((3-(метилсульфонил)фенокс)метил)оксирана.

К раствору 3-(метилсульфонил)фенола (2,46 г, 14,29 ммоль) в ацетоне (70 мл) добавили карбонат калия (3,95 г, 28,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавили (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (3,70 г, 14,29 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через слой celite®, промыли ацетоном и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,03 г, выход 93%) в виде бесцветного масла. ЖХМС m/z=229,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,79 (дд, J=4,80, 2,78 Гц, 1H), 2,94 (т, J=4 Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,33-3,42 (м, 1H), 3,99 (дд, J=11,12, 6,06 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=11,12, 2,78 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=8,21, 2,65, 1,01 Гц, 1H), 7,46-7,52 (м, 2H), 7,54-7,58 (м, 1H).

Пример 1.9. Получение (S)-2-((3-(циклопропилсульфонил)фенокс)метил)оксирана (способ BB4).

Стадия А: Получение 3-(циклопропилтио)фенола.

К перемешиваемой суспензии трет-бутоксид калия (8,00 г, 71,33 ммоль) в DMSO (70 мл) в атмосфере азота при 0°C добавили 3-меркаптофенол (5 г, 39,63 ммоль); реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем в реакционную смесь добавили бромциклопропан (5,72 мл, 71,33 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции смесь разбавили EtOAc. Органический слой промыли водой, насыщенным водным раствором NH₄Cl (2х) и рассолом. Водный слой снова экстрагировали EtOAc (1х). Объединенные слои органических веществ высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6,19 г, выход 85%). ЖХМС m/z=167,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,68-0,74 (м, 2H), 1,05-1,12 (м, 2H), 2,13-2,22 (м, 1H), 4,75 (с, 1H), 6,60 (д.т, J=8,08, 1,26 Гц, 1H), 6,89 (т, J=2,27 Гц, 1H), 6,93 (ддд, J=7,83, 1,64, 0,88 Гц, 1H), 7,15 (т, J=7,96 Гц, 1H).

Стадия В: Получение (S)-2-((3-(циклопропилсульфонил)фенокс)метил)оксирана.

В круглодонную колбу, содержащую Al₂O₃ (56 г), добавили воду (71 мл). К этой смеси добавили раствор 3-(циклопропилтио)фенола (6,19 г, 33,60 ммоль) в CCl₄ (170 мл) с последующим добавлением пероксимоносульфата калия (Oxone®) (31,09 г, 67,21 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 8 ч; затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь отфильтровали через слой Celite® и промыли CH₂Cl₂. Органический слой промыли водой и рассолом, затем высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением 3-(циклопропилсульфонил)фенола (7,07 г, выход 106%) в виде твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очист-

ки. ЖХМС $m/z=199,2$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,02-1,10 (м, 2H), 1,33-1,39 (м, 2H), 2,49 (тт, $J=8,05$, 4,83 Гц, 1H), 6,18 (ушир.с, 1H), 7,13 (д.т, $J=6,51$, 2,56 Гц, 1H), 7,40-7,48 (м, 3H).

К раствору 3-(циклопропилсульфонил)фенола в ацетоне (170,0 мл) добавили карбонат калия (9,29 г, 67,21 ммоль) и (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (8,71 г, 33,60 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции смесь отфильтровали через слой Celite®, промыли ацетоном и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (7,63 г, выход 89%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС $m/z=255,2$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,01-1,08 (м, 2H), 1,33-1,39 (м, 2H), 2,47 (тт, $J=7,99$, 4,89 Гц, 1H), 2,79 (дд, $J=4,80$, 2,53 Гц, 1H), 2,93 (т, $J=4,29$ Гц, 1H), 3,35-3,41 (м, 1H), 3,99 (дд, $J=11,12$, 5,81 Гц, 1H), 4,36 (дд, $J=11,12$, 2,78 Гц, 1H), 7,20 (ддд, $J=8,02$, 2,59, 1,26 Гц, 1H), 7,44 (т, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,71$ Гц, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H).

Пример 1.10. Получение (S) -2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)ацетамида (способ BB5).

Стадия А: Получение 2-((3-гидроксифенил)тио)ацетамида (способ BB5A).

К раствору гидроксида натрия (4,82 г, 123,6 ммоль) в MeOH (120 мл) при 0°C добавили раствор 3-меркаптофенола (10,51 мл, 103,0 ммоль) в MeOH (20 мл). Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавили раствор 2-бромацетамида (31,28 г, 226,6 ммоль) в MeOH (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь отфильтровали через слой Celite®, затем промыли MeOH. Фильтрат концентрировали, затем остаток повторно растворили в воде и экстрагировали IPA/DCM (10%, 2х). Объединенные слои органических веществ промыли водой и рассолом, затем высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток растерли с DCM/Hex (соотношение 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (17,19 г, выход 96%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС $m/z=184,2$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 3,59 (с, 2H), 6,64 (ддд, $J=8,15$, 2,34, 0,88 Гц, 1H), 6,80-6,86 (м, 2H), 7,11 (т, $J=7,83$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение 2-((3-гидроксифенил)сульфонил)ацетамида (способ BB5B).

К раствору 2-((3-гидроксифенил)тио)ацетамида (18,04 г, 98,46 ммоль) в MeOH (272 мл) и H_2O (68 мл) при 0°C по частям добавили раствор пероксимоносульфата калия (Oxone®) (91,09 г, 196,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали через слой Celite®, промыли MeOH, а затем концентрировали. Остаток растворили в воде и нейтрализовали насыщенным водным NaHCO_3 до pH 8. (Заметка: Водный слой изменил цвет на светло-розовый.) Водный слой экстрагировали IPA/DCM (10%). Органический слой промыли водой и рассолом, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (15,11 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=216,0$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 4,10 (с, 2H), 7,11 (ддд, $J=7,83$, 2,53, 1,26 Гц, 1H), 7,33 (т, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,58$ Гц, 1H).

Стадия С: Получение (S)-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)ацетамида.

К раствору 2-((3-гидроксифенил)сульфонил)ацетамида (24,35 г, 70,2 ммоль) в ацетоне (351 мл) добавили карбонат калия (19,39 г, 140,3 ммоль) и (S)-оксиран-2-илметил 3-нитробензолсульфонат (28,5 г, 104,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 23 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь отфильтровали через слой celite®, промыли ацетоном, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (13,9 г, выход 73%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=272,0$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,78 (дд, $J=4,80$, 2,78 Гц, 1H), 2,94 (т, $J=4,04$ Гц, 1H), 3,38 (ддд, $J=6,13$, 3,85, 2,91, 2,78 Гц, 1H), 3,96-4,04 (м, 3H), 4,36 (дд, $J=11,12$, 2,78 Гц, 1H), 5,61 (ушир.с, 1H), 6,72 (ушир.с, 1H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,47 (т, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,54 (д.т, $J=7,83$, 1,52 Гц, 1H).

Пример 1.11. Получение (S)-(1-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)циклопропил) метанола (способ BB6).

Стадия А: Получение 3-((3-Хлорпропил)тио)фенола.

К раствору 3-меркаптофенола (4,5 г, 35,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл, 0,6 М) при 0°C и при интенсивном перемешивании добавили триэтиламин (9,94 мл, 71,33 ммоль). В полученную суспензию по каплям при 0°C добавили 1-бром-3-хлорпропан (6,74 г, 42,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1ч. В смесь добавили DCM (100 мл) и воду (60 мл). Органический слой отделили, а водный слой экстрагировали DCM (2х). Органические экстракты объединили и промыли водой (2х), рассолом, высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде густой желтоватой жидкости без дополнительной очистки.

Стадия В: Получение 3-((3-хлорпропил)сульфонил)фенола. Неочищенный 3-((3-хлорпропил)тио)фенол из стадии А выше растворили в диоксане и воде (4:1, 100 мл). К этому раствору по частям добавили Ох-опе® (65,78 г, 107,0 ммоль). Белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Белое твердое вещество отфильтровали и промыли EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления органических растворителей. Полученный водный раствор экстрагировали EtOAc (3×75 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃, рассолом, высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (7,77 г, выход 89,7%). ЖХМС m/z=235,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,18-2,25 (м, 2H), 3,27-3,31 (м, 2H), 3,61 (т, J=6,20 Гц, 2H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,43-7,47 (м, 3H).

Стадия С: Получение 3-(циклопропилсульфонил)фенола.

К раствору 3-((3-хлорпропил)сульфонил)фенола (5,0 г, 21,30 ммоль) в ТГФ (150 мл) при -78°C по каплям добавили бис(триметилсилил)амид калия (1,0 М в МТВЕ, 46,87 мл, 46,87 ммоль), что привело к образованию густой суспензии. Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь погасили 2 н. HCl (50 мл), а водный слой экстрагировали 5% MeOH/EtOAc (3х). Объединенный органический экстракт промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г, выход 85,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=199,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,03-1,09 (м, 2H), 1,33-1,38 (м, 2H), 2,45-2,52 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 3H).

Стадия D: Получение этил 1-((3-((этоксикарбонил)окси)фенил)сульфонил)циклопропанкарбоксилата.

К раствору 3-(циклопропилсульфонил)фенола (3,6 г, 18,16 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C по каплям добавили н-бутиллитий (18,75 мл, 46,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Затем при -78°C к реакционной смеси по каплям добавили этилхлорформиат (5,27 мл, 55,39 ммоль). Реакционной смеси дали нагреться до комнатной температуры и продолжили перемешивание при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции смесь погасили насыщенным водным раствором NH₄Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Органические экстракты объединили и промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,4 г, выход 87,7%) без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=343,2 [M+H]⁺.

Стадия E: Получение 3-((1-(Гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенола (способ BB6E).

К раствору этил 1-((3-((этоксикарбонил)окси)фенил)сульфонил)циклопропанкарбоксилата (6,4 г, 18,69 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавили 2,0 М раствор литийалюминийгидрида (23,43 мл, 46,87 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин реакционную смесь нагрели до комнатной температуры, после чего перемешивали еще 3 ч. Реакционную смесь осторожно погасили 1 н. NaOH при 0°C с получением густой суспензии. К суспензии добавили EtOAc (150 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Слой EtOAc декантировали из суспензии. Добавили 6 н. HCl (100 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч с получением прозрачного слоя. Слои разделили и водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промыли водой и рассолом, высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (3,74 г, выход 76,9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=229,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,04-1,07 (м, 2H), 1,58-1,61 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 7,12-7,15 (м, 1H), 7,34 (д.т, J=1,41, 7,70 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,76 Гц, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H), 9,18 (с, 1H).

Стадия F: Получение (S)-1-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)метанола.

К смеси 3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенола (2,0 г, 8,76 ммоль) и карбоната калия (3,63 г, 26,29 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавили (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (2,50 г, 9,638 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Твердое вещество отделили фильтрованием и промыли ацетоном (2×10 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,55 г, выход 90,5%) в виде желтоватой жидкости. ЖХМС m/z=285,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,05-1,08 (м, 2H), 1,62-1,66 (м, 2H), 2,64-2,74 (м, 1H), 2,78 (дд, J=2,69, 4,94 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=4,19, 4,79 Гц, 1H), 3,35-3,39 (м, 1H), 3,66 (ушир.с, 2H), 3,98 (дд, J=6,08, 11,60 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=2,76, 11,05 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,44 -7,45(м, 1H), 7,48-7,51 (м, 2H).

Пример 1.12. Получение (S)-2,2-дифтор-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)этанола (способ BB7).

Стадия А: Получение этил-2,2-дифтор-2-((3-метоксифенил)тио)ацетата.

К суспензии гидрида натрия (0,28 г, 6,99 ммоль) в ТГФ при 0°C добавили 3-метоксибензолтиол (0,7 г, 4,99 ммоль) в ТГФ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охладили до 0°C и по каплям добавили раствор этил-2-бром-2,2-дифторацетата (0,70 мл, 5,49 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и погасили льдом. Водный слой отделили и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические экстракты промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г, выход 82%). ЖХМС m/z=263,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,27 (т, J=7,15 Гц, 3H), 3,81 (с, 3H), 4,26 (кв, J=7,15 Гц, 2H), 6,98-7,01 (м, 1H), 7,14-7,15 (м, 1H), 7,18-7,20 (м, 1H), 7,29 (кв, J=7,86 Гц, 1H).

Стадия В: Получение этил-2,2-дифтор-2-((3-метоксифенил)сульфонил)ацетата.

К раствору этил-2,2-дифтор-2-((3-метоксифенил)тио)ацетата (1,26 г, 4,09 ммоль) в DCM (75 мл) при 0°C по частям добавили 3-хлорбензопероксую кислоту (3,36 г, 14,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Смесь отфильтровали через слой Celite®, затем промыли DCM. В фильтрат добавили NaHCO₃, затем перемешивали в течение 30 мин. Смесь отфильтровали через слой celite®. Фильтрат промыли один раз насыщенным водным раствором NaHCO₃, рассолом, высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г, выход 69%). ЖХМС m/z=295,2 [M+H]⁺.

Стадия С: Получение 2,2-дифтор-2-((3-метоксифенил)сульфонил)этанола.

К раствору этил 2,2-дифтор-2-((3-метоксифенил)сульфонил)ацетата (261 мг, 0,887 ммоль) при 0°C добавили литийалюминийгидрид (2,0 М, 0,375 мл, 0,750 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь погасили при 0°C 1 н. NaOH. В суспензию добавили 10% MeOH в DCM и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь отфильтровали и промыли 10% MeOH в DCM (3х). Водный слой экстрагировали 10% MeOH в DCM (3х). Объединенные органические экстракты промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,201 г, выход 89%). ЖХМС m/z=253,0 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,89 (с, 3H), 4,29 (т, J=12,70 Гц, 2H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,46-7,47 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,88 Гц, 1H), 7,59 (м, 1H).

Стадия D: Получение 3-((1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)сульфонил)фенола.

К раствору 2,2-дифтор-2-((3-метоксифенил)сульфонил)этанола (0,201 г, 0,668 ммоль) в DCM (2 мл) при -78°C в атмосфере N₂ медленно добавили раствор трибромида бора (0,142 мл, 1,501 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После того как реакция была завершена, смесь охладили до -20°C, затем погасили ¹PrOH. Смесь нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ до pH 7, затем экстрагировали 20% ¹PrOH в DCM. Объединенные органические экстракты промыли один раз рассолом, отделили, высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=239,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 4,29 (т, J=12,72 Гц, 2H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,45-7,46 (м, 1H), 7,49 (т, J=7,84 Гц, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H).

Стадия E: Получение (S)-2,2-дифтор-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)этанола.

К смеси 3-((1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)сульфонил)фенола (0,132 г, 0,555 ммоль) и карбоната калия (0,207 г, 1,501 ммоль) в ацетоне (15 мл) добавили (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (0,214 г, 0,826 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение ночи. Смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали и промыли ацетоном (2×5 мл). Фильтрат концентрировали, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,205 г, выход 69%). ЖХМС m/z=295,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,47 (т, J=7,33 Гц, 1H), 2,79 (дд, J=2,18, 4,79 Гц, 1H), 2,95 (т, J=4,04 Гц, 1H), 3,36-3,40 (м, 1H), 4,00 (дд, J=11,24, 5,94 Гц, 1H), 4,22-4,33 (м, 2H), 4,38 (дд, J=11,12, 2,78 Гц, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,55 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H).

Пример 1.13: Получение хинолин-6-сульфонилхлорида.

Стадия А: Получение метил-3-(хинолин-6-илсульфонил)пропаноата.

В 5-миллилитровую микроволновую пробирку добавили 6-бромхинолин (200 мг, 0,96 ммоль), 3-метокси-3-оксопропан-1-сульфинат натрия (0,84 г, 4,81 ммоль) и йодид меди (I) (0,92 г, 4,81 ммоль), с последующим добавлением DMSO (2 мл). Реакционную смесь дегазировали (2х) азотом, затем нагревали при 110°C в течение ночи. После того как реакционную смесь охладили до комнатной температуры, ее разбавили EtOAc. Полученную смесь отфильтровали через слой силикагеля, промыли EtOAc, а затем

концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, выход 33%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=280,2$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 2,77 (т, $J=7,20$ Гц, 2H), 3,55 (с, 3H), 3,65 (т, $J=7,20$ Гц, 2H), 7,72 (дд, $J=8,46, 4,42$ Гц, 1H), 8,17-8,22 (м, 1H), 8,24-8,29 (м, 1H), 8,61 (дд, $J=8,46, 1,14$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 9,07 (дд, $J=4,29, 1,77$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение хинолин-6-сульфонилхлорида.

К раствору метил-3-(хинолин-6-илсульфонил)пропаноата (425 мг, 1,52 ммоль) в ТГФ (15 мл) при комнатной температуре добавили метоксид натрия (0,35 мкл, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали с получением метилхинолин-6-сульфоната в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=266,0$ $[M+H]^+$.

Метилхинолин-6-сульфонат, полученный выше, при 0°C растворили в CH_2Cl_2 (15,00 мл). Затем добавили NCS (0,20 г, 1,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором соли, затем дали нагреться до комнатной температуры. Органический слой отделяли и водный слой промыли DCM. Объединенные слои органических веществ промыли водой и рассолом, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (199 мг, выход 57%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ЖХМС $m/z=228,2$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,78 (дд, $J=8,59, 4,29$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=1,52$ Гц, 2H), 8,69 (дд, $J=8,59, 1,52$ Гц, 1H), 8,86 (с, 1H), 9,14 (дд, $J=4,29, 1,77$ Гц, 1H).

Пример 1.14. Получение трет-бутил-6-(хлорсульфонил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата

Стадия А: Получение 6-(бензилтио)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина.

В смесь 6-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (1,970 г, 10 ммоль), фенилметантиола (1,291 мл, 11,00 ммоль), DIEA (3,484 мл, 20,00 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,458 г, 0,500 ммоль) в диоксане (10 мл) добавили (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (0,579 г, 1,000 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 2 ч при микроволновом облучении. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее растворили в EtOAc. Смесь промыли $NaHCO_3$ (3х) и рассолом, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,31 г, выход 96,1%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС $m/z=241,2$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 4,05 (с, 2H), 6,55 (д, $J=4,04$ Гц, 1H), 7,10-7,16 (м, 2H), 7,16-7,25 (м, 3H), 7,56 (д, $J=3,28$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=1,77$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение трет-бутил-6-(бензилтио)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата.

К раствору 6-(бензилтио)-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (2,304 г, 9,587 ммоль) и пиридина (1,551 мл, 19,17 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавили $(BOC)_2O$ (2,511 г, 11,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавили EtOAc, промыли водой (3х) и рассолом, высушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,59 г, выход 79,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=341,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,65 (с, 9H), 4,10 (с, 2H), 6,73 (д, $J=3,28$ Гц, 1H), 7,14-7,33 (м, 5H), 7,79 (д, $J=3,79$ Гц, 1H), 8,34 (ушир.с, 1H), 8,45 (д, $J=2,02$ Гц, 1H).

Стадия С: Получение трет-бутил 6-(хлорсульфонил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (способ BB8C).

К раствору трет-бутил 6-(бензилтио)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2,583 г, 7,587 ммоль) в AcOH (10 мл)/ H_2O (3,333 мл) добавили NCS (3,039 г, 22,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворили в DCM и промыли водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали DCM (2х). Объединенные органические вещества высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,540 г, выход 22,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=317,2$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,72 (с, 9H), 6,94 (д, $J=3,03$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=3,54$ Гц, 1H), 9,02 (ушир.с, 1H), 9,16 (д, $J=2,27$ Гц, 1H).

Пример 1.15. Получение 1-метил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорида (способ BB9).

Стадия А: Получение 7-(бензилтио)-1-метил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина

Из 7-бром-1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина указанное в заголовке соединение получили аналогичным способом, описанным в примере 1.14, стадия А. ЖХМС $m/z=272,8$ $[M+H]^+$.

Стадия В: Получение 1-метил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорида

Из 7-(бензилтио)-1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.14, стадия С. ЖХМС $m/z=249,2$ $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 3,00 (с, 3H), 3,39-3,42 (м, 2H), 4,54-4,57 (м, 2H), 7,24 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 8,22 (д, $J=2,02$ Гц, 1H).

Пример 1.16: Получение 3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-сульфонилхлорида (способ ВВ10).

Стадия А: Получение 5-(бензилтио)-*N*²-метилпиридин-2,3-диамина.

Из 5-бром-*N*²-метилпиридин-2,3-диамина получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.14, стадия А. ЖХМС $m/z=246,2$ $[M+H]^+$; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м.д. 2,80 (д, *J*=4,55 Гц, 3Н), 3,91 (с, 2Н), 4,72 (с, 2Н), 5,79 (кв, *J*=4,55 Гц, 1Н), 6,72 (д, *J*=2,27 Гц, 1Н), 7,17-7,22 (м, 3Н), 7,24-7,29 (м, 2Н), 7,31 (д, *J*=2,27 Гц, 1Н).

Стадия В: Получение 6-(бензилтио)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина.

К раствору 5-(бензилтио)-*N*²-метилпиридин-2,3-диамина (0,195 г, 0,795 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавили триметоксиметан (4 мл, 36,56 ммоль) с последующим добавлением нескольких капель ТФА (трифторуксусной кислоты). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавили EtOAc, промыли водой (3х) и рассолом, высушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (1:1 EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,74 г, выход 87,5%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. ЖХМС $m/z=256,4$ $[M+H]^+$; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,91 (с, 3Н), 4,06 (с, 2Н), 7,14-7,26 (м, 5Н), 8,03 (д, *J*=2,02 Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 8,35 (д, 1Н).

Стадия С: Получение 3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-сульфонилхлорида.

Из 6-(бензилтио)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.14, стадия С. ЖХМС $m/z=232,2$ $[M+H]^+$; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 4,02 (с, 3Н), 8,29 (с, 1Н), 8,71 (д, *J*=2,02 Гц, 1Н), 9,10 (д, *J*=2,02 Гц, 1Н).

Пример 1.17. Получение 1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорида (способ ВВ11).

Стадия А: Получение 7-бром-1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина.

К раствору 7-бром-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина (0,430 г, 2 ммоль) в DMF добавили гидрид натрия (0,120 г, 3,000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин. Добавили 1-бром-2-метоксиэтан (0,207 мл, 2,200 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворили в EtOAc, промыли водой (3х) и рассолом, высушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,451 г, выход 82,6%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=273,0$ $[M+H]^+$;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,36 (с, 3Н), 3,39-3,47 (м, 4Н), 3,58 (т, *J*=5,43 Гц, 2Н), 4,35 (т, *J*=4,80 Гц, 2Н), 6,97 (д, *J*=2,02 Гц, 1Н), 7,55 (д, *J*=2,27 Гц, 1Н).

Стадия В: Получение 7-(бензилтио)-1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина.

Из 7-бром-1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.14, стадия А. ЖХМС $m/z=317,0$ $[M+H]^+$;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,29 (т, *J*=5,31 Гц, 2Н), 3,32 (с, 3Н), 3,37-3,45 (м, 4Н), 3,96 (с, 2Н), 4,35 (т, *J*=4,55 Гц, 2Н), 6,70 (д, *J*=2,02 Гц, 1Н), 7,15-7,32 (м, 5Н), 7,53 (д, *J*=2,02 Гц, 1Н).

Стадия С: Получение 1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорида.

Из 7-(бензилтио)-1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.14, стадия С. ЖХМС $m/z=292,8$ $[M+H]^+$;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 3,36 (с, 3Н), 3,52-3,56 (м, 4Н), 3,63 (т, *J*=5,05 Гц, 2Н), 4,46-4,50 (м, 2Н), 7,34 (д, *J*=2,27 Гц, 1Н), 8,17 (д, *J*=2,02 Гц, 1Н).

Пример 1.18. Получение 7-фтор-4-гидроксихинолин-3-сульфонилхлорида (способ ВВ12)

К хлоросерной кислоте (10,71 г, 91,9 ммоль, 30 экв.) при 0°C в атмосфере N₂ добавили 7-фторхинолин-4-ол (500 мг, 3,06 ммоль, 1,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь по каплям добавили на лед. Образовавшийся осадок отфильтровали, а фильтрпрессную лепешку промыли CH₃CN/H₂O (2:1), фильтрат лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=261,9$ $[M+H]^+$;

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ м.д. 6,90 (ушир.с, 1Н), 7,59 (т.д, *J*=8,9, 2,4 Гц, 1Н), 7,78 (дд, *J*=9,8, 2,5 Гц, 1Н), 8,41 (дд, *J*=9,3, 6,0 Гц, 1Н), 8,99 (с, 1Н).

Пример 1.19. Получение 4-гидрокси-7-метилхинолин-3-сульфонилхлорида (способ ВВ13).

К хлоросерной кислоте (10,98 г, 94,2 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂ добавили 7-метилхинолин-4-ол (500 мг, 3,14 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь по каплям добавили на лед. Образовавшийся осадок отфильтровали, а фильтрпрессную лепешку промыли CH₃CN/H₂O (3:1), фильтрат лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества, дальнейшая очистка не способна улучшить чистоту. ЖХМС $m/z=258,0$ $[M+H]^+$;

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ м.д. 2,57 (с, 3Н), 7,64 (д, *J*=8,3 Гц, 1Н), 7,82 (ушир.с, 1Н), 8,26 (д,

$J=8,4$ Гц, 1H), 9,07-9,15 (м, 1H).

Пример 1.20. Получение 1H-индол-3-сульфонилхлорида (способ ВВ14)

Стадия А: Получение 1H-индол-сульфоновой кислоты

Раствор 1H-индола (2,0 г, 17,07 ммоль) и комплекса триоксида серы с пиридином (2,72 г, 17,07 ммоль) в пиridине (10 мл) кипятили с обратным холодильником при перемешивании в течение 2 ч и затем охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавили водой (20 мл) и промыли диэтиловым эфиром (2×20 мл). Водную фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: Получение 1H-индол-3-сульфонилхлорида

Пиридиниевую соль 1H-индол-сульфоновой кислоты из предыдущей стадии растворили в 40 мл 1:1 смеси сульфолана (20 мл)-MeCN (20 мл). Раствор охладили до 0°C и при перемешивании по каплям добавили фосфорилтрихлорид (6 мл, 64,57 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч, а затем охладили до 0°C. К реакционной смеси добавили по каплям холодную воду (10 мл). Осадок отфильтровали, промыли водой и высушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 40%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХМС $m/z=216,0$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ацетон- d_6) δ м.д. 7,38-7,46 (м, 2H), 7,69 (дд, $J=6,57$, 2,78 Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=6,57$, 2,78 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 11,77 (ушир.с, 1H).

Пример 1.21. Получение 3-((3-метоксифенил)сульфонил)циклобутанола

К раствору 1-метокси-3-(метилсульфонил)бензола (200 мг, 1,074 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C добавили по каплям n -бутиллитий (2,5 М в гексане, 0,86 мл, 2,15 ммоль), что привело к образованию желтоватой суспензии и продолжали перемешивание в течение 1 ч при 0°C. Затем при 0°C по каплям добавили 2-(хлорметил)оксиран (99,37 мг, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и погасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенную органическую фазу промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,248 г, выход 86%) в виде густой жидкости. ЖХМС $m/z=243,0$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,40-2,52 (м, 2H), 2,56-2,67 (м, 2H), 3,36 (квин, $J=8,21$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 4,20 (квин, $J=7,70$ Гц, 1H), 7,17 (д.т, $J=7,14$, 2,37 Гц, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 7,40-7,51 (м, 2H).

Пример 1.22. Получение 2-((3-фтор-5-метоксифенил)тио)этанола

Смесь 1-бром-3-фтор-5-метоксибензола (0,5 г, 2,44 ммоль), 2-меркаптоэтанола (0,210 г, 2,683 ммоль), DIEA (0,94 мл, 5,37 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,22 г, 0,24 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (0,14 г, 0,24 ммоль) в DMF (2 мл) нагревали до 110°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили EtOAc и водой. Смесь отфильтровали через слой целита. Водный слой экстрагировали EtOAc (3х). Объединенный органический слой промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения без дополнительной очистки.

Пример 1.23. Получение 7-(бензилтио)-1,8-диметил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина

Стадия А: Получение этил-2-((5-бром-4-метил-3-нитропиридин-2-ил)окси)ацетата

К раствору 5-бром-2-хлор-4-метил-3-нитропиридина (5,00 г, 19,9 ммоль) в этил-2-гидроксиацетате (12,42 г, 119 ммоль) при комнатной температуре по каплям добавили DBU (9,08 г, 59,7 ммоль). Цвет реакционной смеси изменился от желтого до красновато-коричневого. Смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч, а затем охладили до комнатной температуры. После этого реакционную смесь погасили 30 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 29%, степень чистоты 91%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В: Получение 7-бром-8-метил-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она

К раствору этил 2-((5-бром-4-метил-3-нитропиридин-2-ил)окси)ацетата (2,00 г, 5,70 ммоль, степень чистоты 1,0 экв. 91%) в EtOH (4 мл) и AcOH (10 мл) при комнатной температуре добавили порошок цинка (2,05 г, 31,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали под вакуумом. К остатку добавили MeOH (20 мл), а pH довели аммиаком до 9. Смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,40 г, неочищенное) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С: Получение 7-бром-8-метил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина

К раствору 7-бром-8-метил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она (1,40 г сырого продукта, 5,76 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавили $\text{BH}_3\cdot\text{TГФ}$ (23 мл, 1 М раствор в ТГФ, 23 ммоль, 4,0 экв.). Затем смесь нагревали до 80°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакцию погасили добавлением 3 мл H_2O и 3 мл MeOH. Смесь концентрировали под вакуумом и очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке со-

единения (800 мг, выход 54%, степень чистоты 89%) в виде белого твердого вещества.

Стадия D: Получение 7-бром-1,8-диметил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина.

К раствору 7-бром-8-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина (800 мг, 3,11 ммоль, степень чистоты 89%) в DMF (6 мл) в атмосфере N_2 добавили NaNH (167,60 мг, степень чистоты 60%, 4,19 ммоль) и затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. К вышеуказанному раствору при 0°C добавили йодметан (13,00 г, 91,4 ммоль) и затем перемешивали при 20°C еще 1 ч. Реакционную смесь погасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (4 мл), разбавили H_2O (4 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×8 мл). Объединенный органический слой промыли рассолом (10 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (690 мг, выход 65%, степень чистоты 80%) в виде белого масла.

Стадия E: Получение 7-(бензилтио)-1,8-диметил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина

В микроволновую трубку в атмосфере N_2 добавили фенолметантиол (1,46 г, 11,7 ммоль, 3,0 экв.), 7-бром-1,8-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин (950 мг, 3,91 ммоль), диоксан (6,00 мл), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1,43 г, 1,96 ммоль, 0,50 экв), три-трет-бутилфосфин (791 мг, 3,91 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (2,02 г, 15,6 ммоль, 4,0 экв.). Запечатанную трубку нагревали при 150°C в течение 6 ч под микроволновым облучением. После охлаждения смесь разбавили H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ (основное условие) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 44%) в виде коричневого масла. ЖХМС $m/z=287,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ м.д. 2,17 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 3,03-3,11 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 4,31-4,38 (м, 2H), 7,06-7,15 (м, 2H), 7,18-7,26 (м, 3H), 7,94 (с, 1H).

Пример 1.24. Получение (R)-7-(бензилтио)-1,3-диметил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина.

Стадия A: Получение (R)-метил 2-((5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси)пропаноата

К раствору 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина (8,00 г, 33,7 ммоль, 1,0 экв.), метил (2R)-2-гидроксипропаноата (10,52 г, 101 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (250 мл) добавили K_2CO_3 (18,63 г, 135 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 15 ч. После охлаждения смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (4,84 г, выход 47%) в виде желтого масла.

Стадия B: Получение (R)-7-бром-3-метил-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она

К раствору (R) метил 2-((5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси)пропаноата (4,80 г, 15,7 ммоль) в AcOH (250 мл) добавили порошок Fe (4,39 г, 78,7 ммоль), а затем смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (10 г) без дополнительной очистки.

Стадия C: Получение (R)-7-бром-1,3-диметил-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она.

К раствору (R)-7-бром-3-метил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она (4,81 г сырого продукта, 19,8 ммоль) в ацетоне (80 мл) добавили MeI (3,98 г, 28,0 ммоль) и K_2CO_3 (2,74 г, 19,8 ммоль). Смесь перемешивали при 50-70°C в течение 15 ч. После охлаждения реакционную смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,24 г, выход 24%, степень чистоты 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=256,9$ $[M+H]^+$.

Стадия D: Получение (R)-7-бром-1,3-диметил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина

К раствору (R)-7-бром-1,3-диметил-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2(3H)-она (400 мг, 1,37 ммоль, степень чистоты 88%) в ТГФ (40 мл) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 добавили $BH_3 \cdot TGF$ (15,6 мл, 1 M раствор в ТГФ, 15,6 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакционную смесь погасили добавлением MeOH (4 мл) при 0°C, а затем добавили 1M HCl чтобы довести до pH<7. После этого смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения добавили 1 M водный раствор NaOH чтобы довести до pH>7. Реакционную смесь разбавили H_2O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (269 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ESI): $m/z=242,9$ $[M+H]^+$.

Стадия E: Получение (R)-7-(бензилтио)-1,3-диметил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина

Из (R)-7-бром-1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.23, стадия E. ЖХМС $m/z=287,1$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ м.д. 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,98 (дд, J=11,5, 8,4 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=11,6, 2,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 4,48 (dq, J=8,5, 6,3, 2,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,18-7,32 (м, 5H), 7,57 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Пример 1.25. Получение (3S)-7-бензилсульфанил-1,3-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-b][1,4]окса-

зина.

Стадия А: Получение метил (2S)-2-[(5-бром-3-нитро-2-пиридил)окси]пропаноата

К раствору 5-бром-2-хлор-3-нитропиридина (8,00 г, 33,7 ммоль), метил (2S)-2-гидроксипропаноата (10,52 г, 101 ммоль) в MeCN (100 мл) добавили K_2CO_3 (18,63 г, 135 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 15 ч. После охлаждения реакционную смесь отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (6,10 г, выход 59%) в виде желтого масла.

Стадия В: Получение (3S)-7-бром-3-метил-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2-она

К раствору (S)-метил 2- ((5-бром-3-нитропиридин-2-ил)окси)пропаноата (5,00 г, 16,4 ммоль) в AcOH (50 мл) добавили порошок Fe (4,58 г, 82,0 ммоль), а затем смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили основной смолой с получением указанного в заголовке соединения (3,58 г, выход 90%) без дополнительной очистки.

Стадия С: Получение (3S)-7-бром-3-метил-2,3-дигидро-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина

К раствору (3S)-7-бром-3-метил-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2-она (2,20 г, 9,05 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавили $BH_3 \cdot TGF$ (90,5 мл, 1 М раствор в ТГФ, 90,5 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Реакционную смесь погасили добавлением MeOH (4,0 мл) при 0°C, а затем добавили HCl (1 М, 2,0 мл) чтобы довести до pH<7. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и затем охладили до комнатной температуры. Добавили NaOH (1 М водный раствор, 4,0 мл), чтобы получить pH>7. Водную фазу экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом (2×30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (679 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества.

Стадия D: Получение (3S)-7-бром-1,3-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина

К раствору (3S)-7-бром-3-метил-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2-она (100 мг, 411 мкмоль) в DMFA (20 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавили NaNH (104 мг, 2,59 ммоль, степень чистоты 60%). Смесь перемешивали при 25°C в течение 15 ч перед охлаждением ледяной водой. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом (20 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 80%) в виде белого твердого вещества.

Стадия Е : Получение (3S)-7-бензилсульфанил-1,3,3-триметил-2,3-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина

Из (3S)-7-бром-1,3-диметил-2,3-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.23, стадия Е. ЖХМС $m/z=287,1 [M+H]^+$;

1H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц): δ м.д. 1,41 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,97 (дд, J=11,5, 8,4 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=11,5, 2,5 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 4,43-4,53 (м, 1H), 6,64 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,16-7,30 (м, 5H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Пример 1.26. Получение 7-бензилсульфанил-1,3,3-триметил-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина

Стадия А: Получение 2-бром-N-(5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-2-метилпропанамида

К раствору 3-амино-5-бромпиридин-2-ола (4,00 г, 21,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) при 0°C добавили TEA (6,42 г, 63,5 ммоль) и 2-бром-2-метилпропаноилбромид (5,35 г, 23,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 17°C в течение 2 ч. Смесь разбавили H_2O (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (6,30 г, неочищенного) в виде белого твердого вещества без дополнительной очистки. ЖХМС: $m/z=336,9 [M+H]^+$.

Стадия В: Получение 7-бром-3,3-диметил-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-она

К раствору 2-бром-N-(5-бром-2-гидроксипиридин-3-ил)-2-метилпропанамида (5,30 г, 15,7 ммоль) в DMF (130 мл) добавили K_2CO_3 (6,50 г, 47,0 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,70 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С: Получение 7-бром-3,3-диметил-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина.

К раствору 7-бром-3,3-диметил-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3H)-она (2,70 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавили $BH_3 \cdot TGF$ (31,5 мл, 1 М раствор в ТГФ, 31,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь погасили добавлением H_2O (3 мл) и MeOH (3 мл). Смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,80 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=243,0 [M+H]^+$.

Стадия D: Получение 7-бром-1,3,3-триметил-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина

К раствору 7-бром-3,3-диметил-1,2-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина (2,80 г, 11,5 ммоль) в DMF

(30 мл) при 0°C в течение 30 мин в атмосфере N₂ добавляли NaN (691 мг, 17,3 ммоль, степень чистоты 60%). Затем при 0°C добавили йодметан (2,45 г, 17,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь погасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом (20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (150 мг) в виде белого твердого вещества.

Стадия Е: Получение 7-бензилсульфанил-1,3,3-триметил-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина

Из 7-бром-1,3,3-триметил-2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.23, стадия Е. ЖХМС $m/z=301,1$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ м.д. 1,38 (с, 6H), 2,75 (с, 3H), 2,91-2,98 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 6,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,16-7,32 (м, 5H), 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Пример 1.27. Получение 7-бензилсульфанил-1-метилспиро[2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,1'-циклопропана]

Стадия А: Получение метил-1-[(5-бром-3-нитро-2-пиридил)окси]циклопропанкарбоксилата

К смеси метил 1-гидроксициклопропанкарбоксилата (3,00 г, 25,82 ммоль) в ТГФ (100 мл) порциями при 0°C в атмосфере N₂ добавили NaN (1,55 г, 38,7 ммоль, степень чистоты 60%). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем по каплям добавили 5-бром-2-хлор-3-нитропиридин (6,13 г, 25,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Раствор погасили водой (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные слои органических веществ промыли рассолом (2×200 мл), высушили над Na₂SO₄, отфильтровали, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (5,35 г, выход 65%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС $m/z=316,9$ [M+H]⁺.

Стадия В: Получение 7-бромспиро[2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,1'-циклопропан]-2-она

К смеси метил 1-[(5-бром-3-нитро-2-пиридил)окси]циклопропанкарбоксилата (2,00 г, 6,31 ммоль) в AcOH (8 мл) и EtOH (3 мл) добавили порошок цинка (2,10 г, 32,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (2,20 г) в виде желтого твердого вещества без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=255,0$ [M+H]⁺.

Стадия С: Получение 7-бромспиро[1,2-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,1'-циклопропана]

К раствору 7-бромспиро[1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,1'-циклопропан]-2-она (3,00 г, 10,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавили боран; тетрагидрофуран (40,9 мл, 1 М раствор в ТГФ, 40,9 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до 20°C добавили метанол (10 мл) и полученный раствор концентрировали под вакуумом. Остаток разбавили в этилацетате (15 мл) и промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×20 мл), водой (2×20 мл), рассолом (2×20 мл). После этого органический слой концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,50 г, выход 28%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=240,9$ [M+H]⁺.

Стадия D: Получение 7-бром-1-метилспиро[2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,1'-циклопропана]

К раствору 7-бромспиро[1,2-дигидропиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,1'-циклопропана] (1,00 г, 1,91 ммоль, степень чистоты 46%, 1,0 экв.) в DMF (25 мл) при 0°C добавили NaN (60 мг, 2,48 ммоль, степень чистоты 60%, 0,78 экв.), после перемешивания в течение 5 мин добавили йодметан (542 мг, 3,82 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, а затем погасили водой (30 мл) и рассолом (30 мл). Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные слои органических веществ промыли водой (2×50 мл) и рассолом (2×50 мл), а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очистили методом хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 66%) в виде желтого масла. ЖХМС $m/z=255,0$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 0,71-0,79 (м, 2H), 1,13-1,22 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 3,22 (с, 2H), 6,97 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J=2,1 Гц, 1H).

Стадия Е: Получение 7-бензилсульфанил-1-метилспиро[2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,1'-циклопропана]

Из 7-бром-1-метилспиро[2Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-3,1'-циклопропана] получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в примере 1.23, стадия Е (за исключением кислых условий ВЭЖХ). ЖХМС $m/z=299,1$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ м.д. 0,72-0,82 (м, 2H), 0,91-1,00 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 3,20 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 6,93 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,19-7,30 (м, 5H), 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1H).

Пример 1.28. Получение (S)-(1-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)циклобутил)метанола

Стадия А: Получение этил-1-((3-метоксифенил)тио)циклобутанкарбоксилата.

К раствору 3-метоксибензолтиола (0,88 мл, 7,13 ммоль) в EtOH (20 мл) добавили порошкообразный гидроксид калия (0,44 г, 7,85 ммоль) с последующим добавлением этил-1-бромциклобутанкарбоксилата (1,63 г, 7,85 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, а затем ох-

ладили до комнатной температуры. Твердое вещество отделили фильтрованием и промыли EtOH (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в DCM (50 мл) и промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл). Водный слой снова экстрагировали DCM (50 мл). Объединенные органические экстракты промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 90%) без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=267,4$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,21 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,86-1,97 (м, 1H), 2,14-2,32 (м, 3H), 2,66-2,75 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,16 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 6,82 (дд, J=8,34, 2,53 Гц, 1H), 6,91-6,98 (м, 2H), 7,20 (т, J=8,08 Гц, 1H).

Стадия В: Получение этил 1-((3-метоксифенил)сульфонил)циклобутанкарбоксилата

К раствору этил-1-((3-метоксифенил)тио)циклобутанкарбоксилата (0,60 г, 2,25 ммоль) в диоксане/H₂O (20 мл/5 мл, 4:1) добавили несколькими порциями Oxone® (4,15 г, 6,76 ммоль). Белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Белое твердое вещество отделили фильтрованием и промыли диоксаном (20 мл). Фильтрат концентрировали и полученный водный раствор экстрагировали DCM (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃, рассолом и высушили над Na₂SO₄, затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,6 г, выход 88%) в виде твердого вещества без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=299,4$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,17 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,88-2,05 (м, 1H), 2,05-2,19 (м, 1H), 2,55-2,66 (м, 2H), 2,98 (дд, J=13,89, 9,98, 7,71 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,12 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 7,18 (дд, J=6,95, 2,53, 2,40 Гц, 1H), 7,33 (т, J=1,01 Гц, 1H), 7,39-7,47 (м, 2H).

Стадия С: Получение (1-((3-метоксифенил)сульфонил)циклобутил)метанола.

К раствору этил 1-((3-метоксифенил)сульфонил)циклобутанкарбоксилата (0,6 г, 1,99 ммоль) в ТГФ при 0°C добавили литийалюминийгидрид (2,0 М, 1,13 мл, 2,25 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч реакцию погасили 1 н. NaOH при 0°C. К суспензии добавили MeOH/DCM (10%) и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Суспензию отфильтровали и промыли MeOH/DCM (10%, 3х). Водный слой экстрагировали MeOH/DCM (3х). Объединенные органические экстракты промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г, выход 92%) без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=257,2$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,94-2,10 (м, 4H), 2,65-2,80 (м, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,83 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 7,21 (д.т, J=7,52, 1,17 Гц, 1H), 7,38 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,42-7,55 (м, 2H).

Стадия D: Получение 3-((1-(гидроксиметил)циклобутил)сульфонил)фенола

К раствору (1-((3-метоксифенил)сульфонил)циклобутил)метанола (0,55 г, 2,08 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при -78°C медленно в атмосфере N₂ добавили раствор трибромида бора (0,43 мл, 4,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 ч, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до -20°C и погасили с использованием ¹PrOH. Смесь нейтрализовали водным раствором NaHCO₃ до pH 7. Полученную смесь экстрагировали ¹PrOH/DCM (20%). Объединенные органические экстракты промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,49 г, выход 84%) без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=243,0$ [M+H]⁺.

Стадия E: Получение (S)-1-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)циклобутил)метанола.

К смеси 3-((1-(гидроксиметил)циклобутил)сульфонил)фенола (280 мг, 1,16 ммоль) и карбоната калия (0,48 г, 3,47 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавили (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (0,30 г, 1,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры твердый материал отфильтровали через слой Celite® и промыли ацетоном (2×5 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, выход 84%). ЖХМС $m/z=299,4$ [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,91-2,09 (м, 4H), 2,67-2,76 (м, 2H), 2,78 (дд, J=4,80, 2,53 Гц, 1H), 2,87 (т, J=6,32 Гц, 1H), 2,93 (д, J=4,04 Гц, 1H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,83 (д, J=6,32 Гц, 2H), 3,98 (дд, J=11,12, 6,06 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=11,24, 2,65 Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,41 (т, J=1,26 Гц, 1H), 7,45-7,53 (м, 2H).

Пример 1.29. Получение (S)-2-метил-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)пропан-1-ола

Стадия A: Получение этил-2-((3-гидроксифенил)тио)-2-метилпропаноата

В раствор 3-меркаптофенола (1,0 г, 7,93 ммоль) в MeOH (20 мл) в течение 30 мин при -5°C по каплям добавляли 1,0 н. гидроксид натрия (8,72 мл, 8,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч. При -5°C в течение 15 мин добавляли раствор этил-2-бром-2-метилпропаноата (1,70 г, 8,72 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь концентрировали. Остаток обрабатывали 25 мл воды и 100 мл TBME. После экстракции и разделения фаз органическую фазу промыли 50 мл насыщенного NaHCO₃ и 50 мл рассола. Объединенную органическую фазу высушили над Na₂SO₄ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения

(1,47 г, выход 77%). ЖХМС $m/z=241,2$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,23 (т, $J=7,07$ Гц, 3H), 1,51 (с, 6H), 4,13 (кв, $J=7,24$ Гц, 2H), 6,85 (ддд, $J=8,08, 2,53, 1,01$ Гц, 1H), 6,98 (т, $J=2,53$ Гц, 1H), 7,03 (д.т, $J=7,64, 1,36$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,83$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение этил 2-((3-гидроксифенил)сульфонил)-2-метилпропаноата

К раствору этил-2-((3-гидроксифенил)тио)-2-метилпропаноата (500 мг, 2,08 ммоль) в диоксане/воде (4:1, 30 мл) несколькими порциями добавили Oxone® (3,84 г, 6,24 ммоль). Белую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3–4 ч. Белое твердое вещество отфильтровали и промыли диоксаном (20 мл), а фильтрат концентрировали. Полученный водный раствор экстрагировали DCM (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором NaHCO_3 , рассолом, высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,54 г, выход 91%). ЖХМС $m/z=273,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,17 (т, $J=7,07$ Гц, 3H), 1,64 (с, 6H), 4,13 (кв, $J=7,16$ Гц, 2H), 6,77 (с, 1H), 7,16–7,20 (м, 1H), 7,36–7,47 (м, 3H).

Стадия С: Получение 3-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)сульфонил)фенола

К раствору этил 2-((3-гидроксифенил)сульфонил)-2-метилпропаноата (500 мг, 1,84 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C добавили литийалюминийгидрид (2,0 М в ТГФ, 1,10 мл, 2,20 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин и при комнатной температуре в течение 3 ч реакцию погасили водой и водным раствором HCl (6,0 М) при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры. К полученной смеси добавили $^i\text{PrOH/DCM}$ (20%), затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали $^i\text{PrOH/DCM}$ (20%, 3х). Объединенный органический слой промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (411 мг, выход 97%) без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=231,0$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,29 (с, 6H), 3,65 (с, 2H), 7,12 (ддд, $J=8,15, 2,46, 1,01$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,29–7,34 (м, 1H), 7,43 (т, $J=7,96$ Гц, 1H).

Стадия D: Получение (S)-2-метил-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)пропан-1-ола

К смеси 3-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)сульфонил)фенола (411 мг, 1,79 ммоль) и карбоната калия (0,76 г, 5,51 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавили (S)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфонат (0,52 г, 2,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Твердое вещество отфильтровали и промыли ацетоном (2×10 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г, выход 95%) в виде густой жидкости. ЖХМС $m/z=287,0$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,31 (с, 6H), 2,78 (дд, $J=4,80, 2,78$ Гц, 1H), 2,87–2,97 (м, 2H), 3,34–3,40 (м, 1H), 3,74 (д, $J=4,29$ Гц, 2H), 3,98 (дд, $J=11,24, 5,94$ Гц, 1H), 4,36 (дд, $J=11,12, 2,78$ Гц, 1H), 7,22–7,26 (м, 1H), 7,41 (т, $J=1,01$ Гц, 1H), 7,45–7,51 (м, 2H).

Пример 1.30. Получение (R)-8-((1-метил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин.

Стадия А: Получение (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата.

Указанное в заголовке соединение получили способом, аналогичным описанному в способе В, стадия А.

Стадия В: Получение (R)-трет-бутил (8-((1-метил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

Из 1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорида и (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе В, стадия В. ЖХМС $m/z=469,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,42 (с, 9H), 1,59–1,83 (м, 5H), 2,05 (дд, $J=13,14, 8,08$ Гц, 1H), 2,73–2,84 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,33–3,42 (м, 5H), 3,51 (дд, $J=9, 09, 5,56$ Гц, 1H), 3,85–3,93 (м, 1H), 4,05–4,15 (м, 1H), 4,51 (т, $J=4,55$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=2,02$ Гц, 1H).

Стадия С: Получение (R)-8-((1-метил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин

К раствору (R)-трет-бутил (8-((1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (189,0 мг, 0,40 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавили HCl (1,01 мл, 4,03 ммоль) в диоксане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день наблюдалось белое осаждение. Реакцию погасили водой, затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученный раствор экстрагировали $^i\text{PrOH/DCM}$ (20%, 2х). Объединенные слои органических веществ высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (149 мг, выход 92%) в виде белесого твердого вещества. ЖХМС $m/z=369,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,50 (дд, $J=13,01, 6,19$ Гц, 1H), 1,60–1,78 (м, 2H), 1,78–1,86 (м, 2H),

2,07 (дд, J=12,88, 7,58 Гц, 1H), 2,74-2,87 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 3,33-3,46 (м, 6H), 3,50-3,57 (м, 1H), 3,86 (дд, J=8,84, 5,81 Гц, 1H), 4,51 (т, J=4,55 Гц, 2H), 7,13 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Пример 1.31. Получение (R)-8-(хинолин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин

Стадия А: Получение (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата.

Указанное в заголовке соединение получили способом, аналогичным описанному в способе В, стадия А.

Стадия В: Получение (R)-трет-бутил (8-(хинолин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

Из хинолин-6-сульфонилхлорида и (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе В, стадия В, ЖХМС $m/z=448,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,40 (с, 9H), 11,59 (дд, J=13,14, 6,06 Гц, 1H), 1,66-1,74 (м, 2H), 1,75-1,83 (м, 2H), 1,97-2,05 (м, 1H), 2,77-2,89 (м, 2H), 3,41-3,51 (м, 3H), 3,84 (дд, J=9,22, 6,19 Гц, 1H), 4,01-4,12 (м, 1H), 7,69 (дд, J=8,34, 4,29 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,84, 2,02 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,58 (д, J=7,58 Гц, 1H), 9,03 (дд, J=4,29, 1,77 Гц, 1H).

Стадия С: Получение (R)-8-(хинолин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин

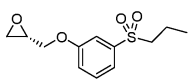
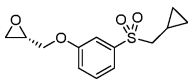
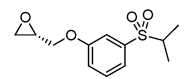
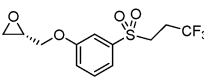
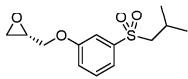
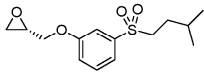
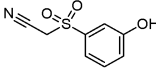
К раствору (R)-трет-бутил (8-(хинолин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (398 мг, 0,89 ммоль) в DCM (12 мл) при комнатной температуре добавили TFA (0,68 мл, 8,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь погасили водой, а затем нейтрализовали насыщенным водным $NaHCO_3$ до pH 7. Полученный раствор экстрагировали $^iPrOH/DCM$. Органический слой промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без очистки (350 мг, выход 106%). ЖХМС $m/z=348,2$ $[M+H]^+$;

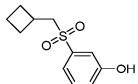
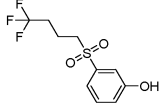
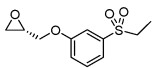
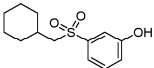
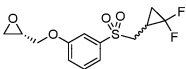
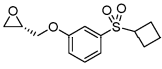
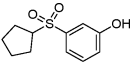
1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,58 (дд, J=13,64, 5,31 Гц, 1H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,76 (д.т, J=17,43, 14,15 Гц, 1H), 1,85 (дд, J=7,45, 4,42 Гц, 2H), 2,13 (дд, J=13,52, 7,96 Гц, 1H), 2,76-2,90 (м, 2H), 3,45-3,56 (м, 3H), 3,63-3,71 (м, 1H), 3,85 (дд, J=9,73, 5,68 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,34, 4,29 Гц, 1H), 8,07 (дд, J=8,97, 2,15 Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,02 Гц, 1H), 8,58 (д, J=8,59 Гц, 1H), 9,04 (дд, J=4,29, 1,77 Гц, 1H).

Пример 1.32. Получение других промежуточных соединений по изобретению

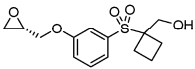
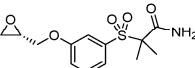
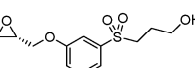
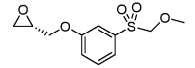
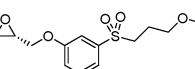
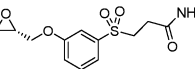
Следующие химические вещества были получены с использованием аналогичных способов, описанных в приведенных выше примерах, из соответствующего(их) промежуточного(ых) продукта(ов), полученного(ых) с использованием коммерческих источников или синтезированного(ых) в соответствии с приведенным в литературе способом получения. Соответствующий(е) конкретный(е) способ(ы) представлен(ы) в следующей таблице:

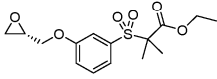
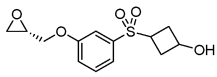
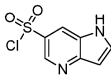
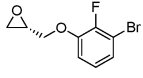
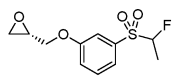
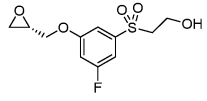
№ струк- турно по элеме- нта	Химическая структура	Химическое название	Способ получе- ния	Данные ЖХМС [M+1]
---	----------------------	------------------------	--------------------------	-------------------------

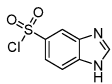
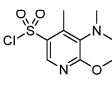
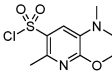
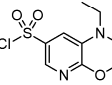
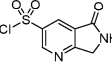
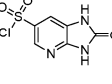
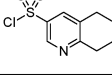
C1		(S)-2-((3-(пропилсульфони л) фенокси метил) оксиран	BB1	257,4
C2		(S)-2-((3-(циклопропилме тил) сульфонил) фенок си) метил) оксиран	BB1	269,0
C3		(S)-2-((3-(изопропилсульф онил) фенокси метил) оксиран	BB1	257,6
C4		(S)-2-((3-(3,3,3- трифторпропил) сульфонил) фенок си) метил) оксиран	BB1	311,4
C5		(S)-2-((3-(изобутилсульфо нил) фенокси метил) оксиран	BB1	271,2
C6		(S)-2-((3-(изопентилсульф онил) фенокси метил) оксиран	BB1	285,2
C7		2-((3- гидроксифенил) сульфонил) ацето	BB1A BB1B BB1C	198,0

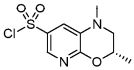
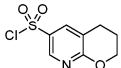
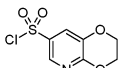
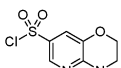
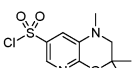
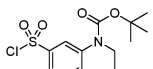
		нитрил		
C8		3- ((циклобутилмет ил) сульфонил) фенол	BB1A BB1B BB1C	227,2
C9		3- ((4, 4, 4- трифторбутил) сульфонил) фенол	BB1A BB1B BB1C	269,0
C10		(S)-2- ((3- (этилсульфонил) феноксид) метил) оксиран	BB1	243,2
C11		3- ((циклогексилме тил) сульфонил) фенол	BB1A BB1B BB1C	255,4
C12		(2S)-2- ((3- ((2, 2-дифтор циклопропил) метил) сульфонил) феноксид) метил) оксиран	BB1	305,2
C13		(S)-2- ((3- (циклобутилсуль фонил) феноксид) метил) оксиран	BB1	269,2
C14		3- (циклопентилсул фонил) фенол	BB1A BB1B BB1C	227,2

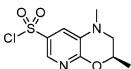
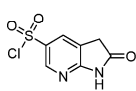
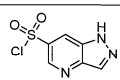
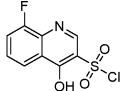
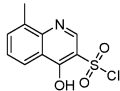
C15		3- (бензилсульфони л) фенол	BB1A BB1B BB1C	249,0
C16		трет-бутил-3- ((3- гидроксифенил) сульфонил) азети дин-1- карбоксилат	BB1A BB1B BB1C	332,6 [M+18] +
C17		трет-бутил-2- ((3- гидроксифенил) сульфонил) этил) карбамат	BB1A BB1B BB1C	302,4
C18		(S)-2- ((3- иодфенокси)мети л) оксиран	BB1D	277,0
C19		(2S)-2- ((3- (втор- бутилсульфонил) фенокси) метил) оксиран	BB1	271,2
C20		(S)-2- ((3- (фторметил) сульфонил) фенок си) метил) оксиран	BB3	Нет данных См. ЯМР Ниже
C21		(S)-2- ((3- (метилсульфони л) метил) фенокси) метил) оксиран	BB1	Нет данных См. ЯМР Ниже
C22		(S)-2-метил-2- ((3- (оксиран-2- илметокси) фенил	Описан в пример	287,0

		) сульфонил) пропан-1-ол	е 1.29	
C23		(S)-1-((3- (оксиран-2- илметокси) фенил) сульфонил) цикло бутил) метанол	Описан в пример е 1.28	299,4
C24		(S)-2-метил-2- ((3- (оксиран-2- илметокси) фенил) сульфонил) пропанамид	BB5A BB5B BB1D	300,2
C25		(S)-3-((3- (оксиран-2- илметокси) фенил) сульфонил) пропан-1-ол	BB1	273,2
C26		(S)-2-((3- (метоксиметил) сульфонил) фенокси) метил оксиран	BB5	276,0 [M+18]
C27		(S)-2-((3-((3- метоксипропил) сульфонил) фенокси) метил оксиран	BB5	287,0
C28		(S)-3-((3- (оксиран-2- илметокси) фенил)	BB1	286,2

		сульфонил) пропанамида		
C29		(S)-этил-2-метил-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)пропаноат	BB5A BB5B BB1D	329,4
C30		(S)-3-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)циклобутанол	BB3A BB1D	285,2
C31		1H-пиррол[3,2-b]пиридин-6-сульфонилхлорид	BB9	217,2
C32		(S)-2-((3-(2-бром-2-фторфенокси)метил)оксиран	BB1D	245,2
C33		(2S)-2-((3-((1-фторэтил)сульфонил)фенокси)метил)оксиран	BB6A BB6B BB6E BB1D	260,8
C34		(S)-2-((3-(2-фтор-5-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)этанол	BB5B BB3A BB1D	277,2

C35		1H-бензо[d]имидазо-л-5-сульфонилхлорид	ВВ9	217,0
C36		1,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорид	ВВ8С	263,2
C37		1,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорид	ВВ9	263,0
C38		1-этил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорид	ВВ9	263,2
C39		5-оксо-6,7-дигидро-5H-пиррол[3,4-b]пиридин-3-сульфонилхлорид	ВВ9	233,2
C40		2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-сульфонилхлорид	ВВ9	234,0
C41		5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-сульфонилхлорид	ВВ9	232,2

		сульфонилхлорид		
C42		(S)-1,3- диметил-2,3- дигидро-1H- пиридо[2,3- b][1,4]оксазин- 7- сульфонилхлорид	BB8C	263,0
C43		3,4-дигидро-2H- пирано[2,3- b]пиридин-6- сульфонилхлорид	BB9	234,0
C44		2,3-дигидро- [1,4]диоксин[2, 3-b]пиридин-7- сульфонилхлорид	BB9	236,0
C45		4-метил-3,4- дигидро-2H- пиридо[3,2- b][1,4]оксазин- 7- сульфонилхлорид	BB9	249,2
C46		1,3,3-триметил- 2,3-дигидро-1H- пиридо[2,3- b][1,4]оксазин- 7- сульфонилхлорид	BB8C	277,2
C47		трет-бутил-7- (хлорсульфонил)- 2,3-дигидро- 1H-пиридо[2,3- b][1,4]оксазин-	BB9	335,4

		1-карбоксилат		
C48		(R)-1,3- диметил-2,3- дигидро-1H- пиридо[2,3- b][1,4]оксазин- 7- сульфонилхлорид	BB8C	263,2
C49		1H-пиррол[2,3- b]пиридин-3- сульфонилхлорид	BB9	217,2
C50		2-оксо-2,3- дигидро-1H- пиррол[2,3- b]пиридин-5- сульфонилхлорид	BB9	233,2
C51		1H-пиразол[4,3- b]пиридин-6- сульфонилхлорид	BB9	218,0
C52		8-фтор-4- гидроксихинолин -3- сульфонилхлорид	BB12	261,9
C53		4-гидрокси-8- метилхинолин-3- сульфонилхлорид	BB13	258,0

C54		3- (этилсульфонил) фенол	BB1A BB1B BB1C	187,0
C55		трет-бутил-6- (хлорсульфонил) -1H-пиррол[3,2- b]пиридин-1- карбоксилат	BB8C	317,0
C56		1- этоксинафтаден- 2- сульфонилхлорид	BB9	270,8
C57		пиррол[1,2- a]пиридин-3- сульфонилхлорид	BB9	216,8
C58		4- гидроксихинолин -3- сульфонилхлорид	A: СТАДИЯ E	244,2
C59		1'-метил-1',2'- дигидроспиро [циклопропан- 1,3'- пиридо[2,3- b][1,4]оксазин] -7'- сульфонилхлорид	BB8C	275,2
C60		4-гидрокси-6- метилхинолин-3- сульфонилхлорид	BB13	258,1
C61		6-фтор-4- гидроксихинолин -3- сульфонилхлорид	BB12	262,0
C62		3- (циклобутилсуль- фонил) фенол	BB1A BB1B BB1C	213,0
C63		1-метил-4-оксо- 1,4- дигидрохинолин- 3- сульфонилхлорид	A: СТАДИЯ D, E	258,2

(S)-2-((3-((форметил)сульфонил)фенокси)метил)оксиран (структурный элемент № C20): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,74 (дд, $J=5,05, 2,78$ Гц, 1H), 2,86 (дд, $J=5,05, 4,29$ Гц, 1H), 3,36 (дддд, $J=6,66, 4,39, 2,53, 2,34$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J=11,37, 6,57$ Гц, 1H), 4,48 (дд, $J=11,37, 2,53$ Гц, 1H), 5,75 (д, $J=45,73$ Гц, 2H), 7,41-7,46 (м, 2H), 7,53 (ддд, $J=7,71, 1,26, 1,14$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,58$ Гц, 1H).

(S)-2-((3-((метилсульфонил)метил)фенокси)метил)оксиран (структурный элемент № C21): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,75-2,79 (м, 4H), 2,92 (дд, $J=4,8, 4,28$ Гц, 1H), 3,36 (дддд, $J=5,78, 4,20, 2,91, 2,78$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J=11,12, 5,81$ Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,29 (дд, $J=11,12, 2,78$ Гц, 1H), 6,95-6,99 (м, 1H), 6,99-7,03 (м, 2H), 7,33 (т, $J=8,08$ Гц, 1H).

Пример 1.33. Получение 1-этил-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 310) в виде соли метиловой кислоты (Способ А)

Стадия А: Получение (R)-бензил-3-(((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

Раствор (S)-2-((3-(метилсульфонил)фенокси)метил)оксирана (11,26 г, 49,32 ммоль) и (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (28,64 г, 98,63 ммоль) в EtOH (978 мл) барботировали

азотом в течение 1 ч. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удалили под вакуумом. Остаток растворили в EtOAc (500 мл) и экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Слой EtOAc отделили. Водный слой промыли EtOAc (1х). Объединенный органический слой промыли водой и рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (22,17 г, выход 87%). ЖХМС m/z=519,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,48-1,58 (м, 1H), 1,58-1,77 (м, 4H), 2,12 (дд, J=12,88, 7,58 Гц, 1H), 2,71-2,82 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,34-3,44 (м, 2H), 3,45-3,52 (м, 1H), 3,61-3,70 (м, 3H), 3,96-4,14 (м, 4H), 5,11 (с, 2H), 7,26-7,33 (м, 2H), 7,34-7,37 (м, 4H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 2H).

Стадия В: Получение (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору (R)-бензил-3-(((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (23,20 г, 44,73 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) добавили DIEA (23,37 мл, 134,2 ммоль) и (BOC)₂O (29,29 г, 134,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь промыли насыщенным водным раствором NH₄Cl, водой, а затем рассолом. Органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (25,21 г, выход 91%). ЖХМС m/z=619,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,46 (с, 9H), 1,48-1,57 (м, 1H), 1,60-1,74 (м, 3H), 1,89 (дд, J=12,76, 8,21 Гц, 1H), 2,11 (дд, J=12,76, 8,46 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,34-3,46 (м, 2H), 3,56 (дд, J=14,53, 4,42 Гц, 1H), 3,60-3,71 (м, 2H), 3,89-3,97 (м, 1H), 3,99-4,11 (м, 3H), 4,13-4,23 (м, 1H), 4,48-4,61 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 7,25-7,38 (м, 6H), 7,50 (т, J=1,26 Гц, 1H), 7,51-7,59 (м, 2H).

Стадия С: Получение трет-бутил-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

К раствору (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (20,8 г, 33,62 ммоль) в MeOH (336,2 мл) в атмосфере N₂ из баллона добавили палладий/С (3,59 г, 3,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После завершения реакции смесь отфильтровали через слой celite®, затем промыли MeOH. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (15,43 г, выход 88%) в виде белой пены. ЖХМС m/z=485,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,38 (с, 9H), 1,41 (д, J=6, 82 Гц, 2H), 1,49-1,58 (м, 2H), 1,66 (дд, J=12,38, 8,59 Гц, 1H), 2,01 (дд, J=12,38, 8,34 Гц, 1H), 2,52-2,58 (м, 1H), 2,71-2,84 (м, 2H), 3,01-3,13 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,42 (дд, J=14,27, 4,17 Гц, 1H), 3,75-3,89 (м, 2H), 3,92-4,11 (м, 3H), 4,44 (ушир.с, 1H), 5,25 (д, J=3,79 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,21, 1,64 Гц, 1H), 7,41 (т, J=2,02 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,57 (т, J=7,96 Гц, 1H).

Стадия D: Получение 1-этилхинолин-4(1H)-она

К раствору хинолин-4-ола (25 г, 172,2 ммоль) в DMF (100 мл) добавили карбонат калия (47,61 г, 344,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавили бромэтан (17,87 мл, 241,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение ночи. После завершения реакции и охлаждения до комнатной температуры смесь отфильтровали через слой целита и промыли DCM. Фильтрат концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (13,65 г, выход 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z=174,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,34 (т, J=7,07 Гц, 3H), 4,28 (кв, J=7,16 Гц, 2H), 6,05 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,96, 4,93, 3,03 Гц, 1H), 7,69-7,76 (м, 2H), 7,99 (д, J=7,58 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,83 Гц, 1H).

Стадия E: Получение 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-сульфонилхлорида

Свежеперегнанную хлорсерную кислоту (9,21 мл, 138,6 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере N₂ в круглодонную 3-горловую колбу, содержащую 1-этилхинолин-4(1H)-он (4 г, 23,09 ммоль), пока выделение пузырьков не замедлилось (Заметка: образовалось много дыма и выделился газ.) Полученный прозрачный коричневый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем нагревали при 100°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры. Смесь медленно вылили в измельченный лед в стакане емкостью 500 мл при энергичном перемешивании. Осадок отфильтровали и промыли холодной водой с получением указанного в заголовке соединения (3,86 г, выход 54%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ЖХМС m/z=271,8 [M]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,46 (т, J=7,07 Гц, 3H), 4,76 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 7,79 (т, J=7,58 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=15,66, 1,52 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=8,34, 1,52 Гц, 1H), 9,26 (с, 1H).

Стадия F: Получение трет-бутил ((R)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата.

К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (15,51 г, 32,01 ммоль) в CH₂Cl₂ (160 мл) добавили DIEA (12,94 мл,

74,18 ммоль) и 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-сульфонилхлорид (85,4% 12,07 г, 37,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем погасили водой и промыли 10% IPA/DCM. Водный слой снова экстрагировали IPA/DCM (10%). Объединенный органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (21,2 г, выход 82%) в виде белой пены. ЖХМС $m/z=720,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,36 (с, 9H), 1,37-1,42 (м, 3H), 1,47-1,57 (м, 1H), 1,58-1,76 (м, 4H), 2,98-3,17 (м, 3H), 3,19 (с, 3H), 3,35 (д, $J=4,04$ Гц, 1H), 3,41 (дд, $J=14,27$, 3,92 Гц, 1H), 3,77 (т, $J=8,21$ Гц, 1H), 3,84 (д, $J=7,07$ Гц, 1H), 3,89-4,06 (м, 4H), 4,45 (кв, $J=7,07$ Гц, 3H), 5,22 (д, $J=5,05$ Гц, 1H), 7,25 (ддд, $J=6,82$, 1,52, 1,26 Гц, 1H), 7,39 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,50-7,58 (м, 2H), 7,86 (д, $J=1,26$ Гц, 2H), 8,26 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 8,61 (с, 1H).

Стадия G: Получение 1-этил-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 310) в виде соли мезиловой кислоты

Раствор трет-бутил ((R)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамата (17,42 г, 24,19 ммоль) в ацетоне (78,81 мл) получили в круглодонной колбе емкостью 500 мл, собранной с конденсатором и перегородкой на выходе иглы, чтобы получить прозрачный светло-желтый раствор. Полученный раствор нагрели до 60°C. Метансульфоновую кислоту (2,02 мл, 31,45 ммоль) по каплям добавили в реакционный раствор при интенсивном перемешивании. Через 1 ч перемешивания образовался белый осадок; в реакционную смесь добавили затравочный кристалл мезилатной соли указанного в заголовке соединения (15 мг). После добавления затравочного кристалла в течение 20 мин образовалось больше осадка. Мешалка остановилась. Осажденную лепешку разбили шпателем и добавили больше ацетона (84 мл). Продолжали нагрев в течение ночи при перемешивании. Нагрев отключили на следующий день. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день реакционную смесь повторно нагревали до 60°C при перемешивании в течение 1 ч, затем собрали осадок, еще горячим, посредством вакуумной фильтрации. Лепешку промыли ацетоном (3×100 мл) при комнатной температуре и высушивали в нагретой вакуумной печи при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (15,24 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=620,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,07$ Гц, 3H), 1,51-1,61 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,71-1,82 (м, 3H), 2,20 (дд, $J=13,26$, 8,21 Гц, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,94-3,05 (м, 1H), 3,06-3,20 (м, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,30-3,43 (м, 1H), 3,76-3,85 (м, 1H), 3,90-3,99 (м, 2H), 4,07 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 4,10-4,19 (м, 1H), 4,46 (кв, $J=7,07$ Гц, 2H), 5,91 (ушир.с, 1H), 7,30 (ддд, $J=8,15$, 2,46, 0,76 Гц, 1H), 7,44 (т, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,59 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,82-7,91 (м, 2H), 8,25 (дд, $J=7,83$, 1,26 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,76 (ушир.с, 2H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 14,30, 35,68, 36,35, 42,54, 43,10, 43,21, 43,35, 48,09, 50,44, 58,11, 67,65, 70,45, 71,00, 78,90, 112,31, 117,02, 117,43, 118,81, 120,05, 125,12, 126,17, 127,71, 130,58, 133,31, 138,91, 142,03, 147,53, 158,91, 171,53.

Пример 1.34. Получение (S)-1-(3-(2-гидроксиэтилсульфонил)феноксипропил)-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амино)пропан-2-ола (Соединение 88) (Способ B)

Стадия A: Получение (R)-трет-бутил-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата

К раствору (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (39,8 г, 101,9 ммоль) в MeOH (254,8 мл) в атмосфере H_2 из баллона при комнатной температуре добавили палладий/C (10,85 г, 10,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь отфильтровали через слой Celite®, промыли MeOH и концентрировали. Остаток растерли с EtOAc/Hex (10%) с получением указанного в заголовке соединения (21,02 г, выход 80%) в виде желтой смолы. ЖХМС $m/z=257,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,37 (с, 9H), 1,41 (т, $J=5,68$ Гц, 2H), 1,52 (дд, $J=6,69$, 3,41 Гц, 3H), 1,96 (дд, $J=12,63$, 8,34 Гц, 1H), 2,52-2,58 (м, 2H), 2,72-2,84 (м, 2H), 3,41 (дд, $J=8,59$, 6,57 Гц, 1H), 3,83 (дд, $J=8,59$, 6,82 Гц, 1H), 3,92-4,08 (м, 1H), 6,99 (ушир.с, 1H).

Стадия B: Получение (R)-трет-бутил (8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

К раствору (R)-трет-бутил 1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-илкарбамата (21,02 г, 82,00 ммоль) в CH_2Cl_2 (370 мл) при 0°C в атмосфере азота добавили DIEA (14,28 мл, 82,00 ммоль) с последующим добавлением раствора хинолин-3-сульфонилхлорида (20,54 г, 90,20 ммоль) в CH_2Cl_2 через дополнительную воронку. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. После завершения реакции смесь промыли водой, а затем рассолом. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток растерли с гексаном с получением указанного в заголовке соединения (42,31 г, выход 112%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС $m/z=448,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 1,53 (дд, $J=13,01$, 6,44 Гц, 1H), 1,62 (т, $J=4,29$ Гц, 2H), 1,71 (т, $J=4,55$ Гц, 2H), 1,91 (дд, $J=12,88$, 8,34 Гц, 1H), 2,65-2,83 (м, 2H), 3,31-3,39 (м, 2H), 3,72 (дд, $J=8,84$, 6,57 Гц, 1H), 3,87-4,01 (м, 1H), 6,99 (д, $J=5,81$ Гц, 1H), 7,81 (ддд, $J=8,15$, 7,01, 1,01 Гц, 1H), 8,00

(ддд, J=8,46, 6,95, 1,52 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,29 (д, J=7,58 Гц, 1H), 8,92 (д, J=1,77 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Стадия С: Получение (R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин

К раствору (R)-трет-бутил (8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (42,52 г, 95,01 ммоль) в CH_2Cl_2 (237,5 мл) при 0°C медленно добавили TFA (79 мл, 1,032 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток красновато-коричневого масла растерли с МТБЭ с получением указанного в заголовке соединения (30,34 г, выход 92%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС $m/z=348,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,45 (дд, J=13,01, 5,68 Гц, 1H), 1,53-1,67 (м, 2H), 1,70-1,84 (м, 2H), 1,94 (дд, J=13,01, 7,71 Гц, 1H), 2,65-2,80 (м, 2H), 3,16-3,45 (м, 3H), 3,53 (д.кв, J=7,71, 5,68 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=9,09, 6,06 Гц, 1H), 7,81 (тд, J=7,58, 1,01 Гц, 1H), 8,00 (тд, J=8,46, 6,95, 1,52 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,01 Гц, 1H), 8,93 (д, J=2,02 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Стадия D: Получение (S)-1-(3-(2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амино)пропан-2-ола (Соединение 88) (Способ BD)

Раствор (S)-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)этанола (15,23 г, 38,91 ммоль) и (R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин (27,04 г, 77,82 ммоль) в EtOH (160 мл) нагревали при 70°C в течение 24 ч. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ. Фракции объединили и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Летучую фазу выпарили, а затем водный слой экстрагировали IPA/ CH_2Cl_2 (10%). Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (9,70 г, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=606,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,46 (дд, J=12,63 5,31 Гц, 1H), 1,60 (т, J=5,68 Гц, 2H), 1,65-1,81 (м, 2H), 1,88 (дд, J=12,25, 7,20 Гц, 1H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,68-2,79 (м, 2H), 3,32-3,40 (м, 3H), 3,44 (т, J=6,44 Гц, 2H), 3,62-3,73 (м, 3H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,89-3,95 (м, 1H), 3,98-4,04 (м, 1H), 4,86 (т, J=5,56 Гц, 1H), 5,02 (ушир.с, 1H), 7,25 (ддд, J=8,21, 2,53, 0,88 Гц, 1H), 7,36 (т, J=2,53 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,34, 1,77 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=8,15, 7,01, 1,01 Гц, 1H), 8,00 (ддд, J=8,46, 6,95, 1,52 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=8,46, 0,88 Гц, 1H), 8,92 (д, J=1,77 Гц, 1H), 9,13 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Пример 1.35. Получение (2S)-1-(4-(метилсульфонил)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 334) (Метод С).

Стадия А: Получение трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

Бензол-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (4,1 г, 10,50 ммоль) растворили в MeOH (15 мл). Внесли палладий/С (0,11 г, 1,05 ммоль) и водород (газ) из двух баллонов. Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По прошествии этого времени реакция была завершена. Реакционную смесь отфильтровали через целитовую пробку. Растворитель полностью удалили. Полученное вязкое масло повторно растворили в CH_2Cl_2 (30 мл). Добавили DIEA (2,74 мл, 15,75 ммоль) с последующим добавлением нафтаден-2-сульфонилхлорида (2,62 г, 11,55 ммоль) (имеют место слегка экзотермическая реакция и выделение пузырьков газа). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. По прошествии этого времени реакция была завершена. Растворитель удалили, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, выход 95,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=447,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,34 (с, 9H), 1,48-1,56 (м, 1H), 1,56-1,63 (м, 2H), 1,64-1,74 (м, 2H), 1,85-1,94 (м, 1H), 2,59-2,72 (м, 2H), 3,25-3,33 (м, 3H), 3,67-3,75 (м, 1H), 3,88-3,99 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,67-7,79 (м, 3H), 8,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,4 Гц, 1H).

Стадия В: Получение трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-оксиран-2-илметил)карбамата

Трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамат (2,0 г, 4,48 ммоль) растворили в DMF (6 мл, раствор оставался слегка мутным). При комнатной температуре добавили гидрид натрия (0,32 г, 13,44 ммоль) (наблюдалось выделение пузырьков газа). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение получаса. Затем к перемешиваемому раствору добавили (S)-2-(хлорметил)оксиран (2,07 г, 22,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение часа. По истечении этого времени методом ТСХ проанализировали, что реакция была завершена на около 50%. Реакционную смесь нагревали на масляной бане до 40°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. По истечении этого времени исходный материал был израсходован. Реакционную смесь охладил и разбавил EtOAc (20 мл). Реакционную смесь вылили в делительную воронку с H_2O (30 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой высушили, концентрировали, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,47 г, 2,63 ммоль, выход 58,8%) в виде белого пенистого твердого

вещества. ЖХМС $m/z=503,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,37 (с, 9H), 1,50-1,81 (м, 5H), 1,88-1,99 (м, 1H), 2,41-2,48 (м, 1H), 2,57-2,75 (м, 3H), 2,92-3,00 (м, 1H), 3,23-3,43 (м, 3H), 3,43-3,50 (м, 1H), 3,52-3,59 (м, 1H), 3,63-3,73 (м, 1H), 4,35-4,51 (м, 1H), 7,66-7,79 (м, 3H), 8,09 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H).

Стадия С: Получение (2S)-1-(4-(метилсульфонил)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 334)

трет-Бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-оксиран-2-илметил)карбамат (10 мг, 19,90 мкмоль), 4-(метилсульфонил)фенол (4,11 мг, 23,87 мкмоль) и карбонат калия (8,25 мг, 59,69 мкмоль) растворили/суспендировали в DMF (0,2 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь отфильтровали через пробку Celite®. Фильтрат концентрировали и очистили методом препаративной ЖХМС с получением трет-бутил-((S)-2-гидрокси-3-(4-(метилсульфонил)фенокси)пропил)(8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата. После лиофилизации материал растворили в ACN (ацетонитриле) (1,5 мл). Добавили 4 н. HCl в диоксане (100 мкл, 0,400 ммоль) и реакцию оставляли до полного расщепления Вос-группы. Растворители полностью удалили, а полученный материал растворили в ACN (0,2 мл) и H₂O (0,5 мл), заморозили и лиофилизировали снова с получением HCl-соли указанного в заголовке соединения. Из-за присутствия примеси, наблюдаемой в ЖХМС после стадии лиофилизации, материал снова очистили методом препаративной ЖХМС с получением указанного в заголовке соединения (3,3 мг, выход 23,8%) в виде белого твердого вещества (соль TFA). ЖХМС $m/z=575,4$ $[M+H]^+$.

Пример 1.36. Получение (2S)-1-(3-(этилсульфонил)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 15)

Стадия А: Получение трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-оксиран-2-илметил)карбамата.

Трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамат (1,5 г, 3,36 ммоль) растворили в безводном DMF (12 мл) в атмосфере N₂ с получением прозрачного бесцветного раствора. Добавили гидрид натрия (0,61 г, 15,12 ммоль). Сероватую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин с последующим добавлением (S)-2-(хлорметил)оксирана (1,32 мл, 16,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакцию погасили водой, затем вылили в насыщенный водный раствор NaHCO₃ (25 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3х). Объединенный органический слой промыли водой и рассолом, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле до указанного в заголовке соединения (323 мг, выход 22%). ЖХМС $m/z=503,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,44 (с, 9H), 1,56-1,69 (м, 1H), 1,69-1,88 (м, 4H), 1,97-2,05 (м, 1H), 2,50 (д.т, $J=4,80$, 2,40 Гц, 1H), 2,72-2,77 (м, 1H), 2,77-2,88 (м, 2H), 2,98-3,07 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 2H), 3,38-3,50 (м, 2H), 3,56 (дд, $J=14,78$, 1,89 Гц, 1H), 3,70-3,81 (м, 1H), 4,49 (ушир.с, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, $J=8,59$, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 8,37 (д, $J=1,26$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение (2S)-1-(3-(этилсульфонил)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 15)

Раствор трет-бутил (8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-оксиран-2-илметил)карбамата (15 мг, 29,84 μ моль) в DMF (0,2 мл) добавили в 5 мл скintилляционный флакон, содержащий 3-(этилсульфонил) фенол (10,28 мг, 59,69 μ моль) и K₂CO₃ (12,37 мг, 89,53 μ моль). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. После завершения реакции смесь отфильтровали через слой celite®, затем концентрировали. Остаток очистили методом масс-ориентированной препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(этилсульфонил)фенокси)пропил)(8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата. ЖХМС $m/z=689,4$ $[M+H]^+$. К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(этилсульфонил)фенокси)пропил)(8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата в ACN (2 мл) добавили 4 н. HCl (в диоксане, 75 μ л, 0,30 ммоль). Реакционную смесь осторожно встряхивали в течение 2 ч при комнатной температуре и концентрировали. Остаток очистили методом масс-ориентированной препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (8,1 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=589,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,20 (т, $J=8,00$ Гц, 3H), 1,67 (дд, $J=10,86$, 4,29 Гц, 1H), 1,75-1,96 (м, 4H), 2,28 (ддд, $J=13,58$, 8,02, 2,40 Гц, 1H), 2,73-2,90 (м, 2H), 3,06-3,29 (м, 4H), 3,49 (т, $J=12,63$ Гц, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,92-4,03 (м, 2H), 4,04-4,13 (м, 2H), 4,18-4,27 (м, 1H), 7,29 (ддд, $J=8,08$, 2,53, 1,26 Гц, 1H), 7,44 (т, $J=4,00$ Гц, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,55 (т, $J=8,00$ Гц, 1H), 7,68 (кв.д, $J=8,25$, 8,08 Гц, 2H), 7,77 (дд, $J=8,72$, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,08 (д, $J=8,84$ Гц, 2H), 8,38 (д, $J=1,52$ Гц, 1H).

Пример 1.37. Получение (2S)-1-(3-(метилсульфонил)фенокси)-3-(8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 1) (Способ D)

(S)-2-((3-(Метилсульфонил)фенокси)метил)оксиран (20 мг, 87,62 мкмоль) и 8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин (33,39 мг, 96,38 мкмоль, полученный из бензил-3-

((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата с использованием способа, аналогичного описанному в примере 1.2, стадия А и В) растворили в EtOH (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После завершения реакции и охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очистили методом массовой прямой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, выход 12%). ЖХМС $m/z=575,4$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,31-1,38 (м, 1H), 1,61-1,72 (м, 1H), 1,77-1,96 (м, 4H), 2,29 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,74-2,91 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,44-3,55 (м, 4H), 3,79-3,87 (м, 1H), 3,93-4,03 (м, 2H), 4,09 (д, J=4,80 Гц, 2H), 4,20-4,29 (м, 1H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,55 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,62-7,74 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H).

Пример 1.38. Получение (S)-1-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 154) (Способ Е)

Стадия А: Получение (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Раствор (S)-2-((3-(циклопропилсульфонил)фенокси)метил)оксирана (7,63 г, 30,00 ммоль) и (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (17,42 г, 60,01 ммоль) в EtOH (150 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением (R)-бензил 3-(((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (6,34 г, выход 61%). ЖХМС $m/z=545,6$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,00-1,09 (м, 2H), 1,32-1,39 (м, 2H), 1,46-1,58 (м, 1H), 1,60-1,74 (м, 2H), 1,79 (дд, J=13,14, 5,81 Гц, 2H), 2,10-2,17 (м, 1H), 2,48 (тт, J=7,96, 4,93 Гц, 1H), 2,92-3,09 (м, 2H), 3,35 (кв, J=10,78 Гц, 2H), 3,61-3,70 (м, 1H), 3,70-3,81 (м, 2H), 3,84-3,92 (м, 1H), 4,01-4,14 (м, 3H), 4,21-4,31 (м, 1H), 5,13 (с, 2H), 7,17 (ддд, J=7,89, 2,46, 1,26 Гц, 1H), 7,28-7,39 (м, 5H), 7,40-7,55 (м, 3H).

К раствору (R)-бензил 3-(((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (6,34 г, 11,63 ммоль) в CH₂Cl₂ (150,0 мл) добавили DIEA (3,7 мл, 21,2 ммоль) и (BOC)₂O (4,4 г, 20,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (5,81 г). ЖХМС $m/z=645,4$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,00-1,08 (м, 2H), 1,31-1,39 (м, 2H), 1,50 (с, 10H), 1,63-1,76 (м, 3H), 1,82 (дд, J=13,01, 8,21 Гц, 1H), 2,09 (дд, J=12,88, 8,59 Гц, 1H), 2,41-2,52 (м, 1H), 3,27-3,54 (м, 4H), 3,66-3,79 (м, 2H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,92-4,07 (м, 3H), 4,11-4,20 (м, 1H), 4,57-4,69 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 7,16 (ддд, J=8,02, 2,59, 1,26 Гц, 1H), 7,29-7,40 (м, 5H), 7,42 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,45-7,54 (м, 2H).

Стадия В: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

К раствору (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (5,80 г, 9,00 ммоль) в MeOH (45 мл) в атмосфере азота добавили палладий/C (0,96 г, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере H₂ из баллонов. После завершения реакции смесь отфильтровали через слой Celite® и промыли MeOH. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4,6 г, выход 100%) в виде белой пены ЖХМС $m/z=511,6$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,00-1,09 (м, 2H), 1,32-1,38 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 1,56-1,80 (м, 6H), 2,13 (дд, J=12,88, 8,84 Гц, 1H), 2,46 (тт, J=7,96, 4,80 Гц, 1H), 2,71-2,81 (м, 2H), 2,93-3,07 (м, 2H), 3,38-3,56 (м, 2H), 3,76-3,87 (м, 1H), 3,93-4,07 (м, 3H), 4,12-4,20 (м, 1H), 4,59-4,71 (м, 1H), 7,16 (ддд, J=7,83, 2,53, 1,52 Гц, 1H), 7,42 (т, J=1,52 Гц, 1H), 7,45-7,55 (м, 2H).

Стадия С: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-((1-метил-2,3-дигидро-2H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (1,96 г, 3,84 ммоль) в CH₂Cl₂ (19,18 мл) добавили DIEA (0,80 мл, 4,60 ммоль) и 1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-сульфонилхлорид (1,10 г, 4,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, выход 90%). ЖХМС $m/z=723,6$ $[M+H]^+$.

Стадия D: Получение (S)-1-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 154).

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-((1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (2,5 г, 3,46 ммоль) в DCM (19 мл) добавили TFA (7 мл, 91,41 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток разбавили водой. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем экстрагировали IPA/DCM (10%). Органический слой промыли водой и рассолом, затем высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, выход 88%) в виде пены. ЖХМС $m/z=623,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,00-1,07 (м, 2H), 1,09-1,13 (м, 2H), 1,47 (дд, $J=12,76$, 5,43 Гц, 1H), 1,56-1,61 (м, 2H), 1,67 (дд, $J=10,61$, 4,29 Гц, 1H), 1,72-1,80 (м, 1H), 1,89 (дд, $J=12,76$, 7,45 Гц, 1H), 2,53-2,68 (м, 4H), 2,87 (дд, $J=12,63$, 3,03 Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 3,23 (дд, $J=10,74$, 5,94 Гц, 2H), 3,33-3,43 (м, 4H), 3,75 (дд, $J=8,59$, 5,81 Гц, 1H), 3,80-3,88 (м, 1H), 3,91-3,98 (м, 1H), 4,02-4,07 (м, 1H), 4,45 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,96-5,06 (м, 1H), 7,02 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=7,83$, 2,02 Гц, 1H), 7,35 (т, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=2,02$ Гц, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 6,51, 25,39, 33,55, 35,28, 36,97, 38,42, 41,06, 44,42, 44,81, 48,12, 50,51, 59,71, 66,69, 67,80, 68,45, 71,71, 80,99, 114,62, 117,44, 121,12, 121,26, 129,23, 131,54, 132,03, 135,13, 143,44, 154,96, 160,46.

Пример 1.39. Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)-1-этилхинолин-4(1H)-она (соединение 297).

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (294 мг, 0,58 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавили DIEA (0,22 мл, 1,26 ммоль) с последующим добавлением 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-сульфонилхлорида (0,27 г, 0,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали.

Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС $m/z=746,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил-амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)-1-этилхинолин-4(1H)-она (соединение 297).

трет-Бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамат (с предыдущей стадии) перемешивали в TFA/DCM (14%, 5 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ. Объединенные фракции нейтрализовали водным NaHCO_3 , затем MeCN удаляют под давлением. Водный слой экстрагировали IPA/DCM (10%, 2×150 мл). Объединенный органический слой промыли рассолом, затем высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в ACN (14 мл), затем добавили HCl (4 н. в диоксане, 2,3 экв.). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением воды (21 мл). Затем смесь лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (356 мг, выход 86%). ЖХМС $m/z=646,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,00-1,08 (м, 2H), 1,08-1,15 (м, 2H), 1,38 (т, $J=7,07$ Гц, 3H), 1,51-1,60 (м, 1H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,72-1,84 (м, 3H), 2,20 (дд, $J=13,39$, 8,08 Гц, 1H), 2,87 (тт, $J=7,80$, 4,83 Гц, 1H), 2,93-3,04 (м, 1H), 3,05-3,22 (м, 3H), 3,29-3,42 (м, 2H), 3,78-3,87 (м, 1H), 3,87-3,99 (м, 2H), 4,07 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 4,14-4,23 (м, 1H), 4,46 (кв, $J=7,07$ Гц, 2H), 7,31 (дд, $J=8,08$, 1,77 Гц, 1H), 7,38 (т, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=7,96$, 6,32, 1,64 Гц, 1H), 7,58 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,82-7,92 (м, 2H), 8,24 (д, $J=1,26$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,96 (ушир.с, 1H), 9,09 (ушир.с, 1H).

Пример 1.40. Получение 2-(3-((S)-2-гидрокси-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропокси)фенилсульфонил)ацетамида (соединение 123). (Способ E2)

Стадия А: Получение (R)-бензил 3-(((S)-3-(3-((2-амино-2-оксоэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Раствор (S)-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)ацетамида (14,75 г, 54,38 ммоль) и (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (62,5 г, 98,8 ммоль) в EtOH (550 мл) нагревали при 70°C в течение 40 ч. После завершения реакции и охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС $m/z=562,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия В: Получение (R)-бензил-3-(((S)-3-(3-((2-амино-2-оксоэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

(R)-бензил 3-(((S)-3-(3-((2-амино-2-оксоэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат из предыдущей стадии растворили в CH_2Cl_2 (550 мл), затем охладили до 0°C . Добавили DIEA (37,89 мл, 217,5 ммоль) и $(\text{BOC})_2\text{O}$ (71,21 г, 326,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (22,1 г, выход 61%) в виде желтой пены. ЖХМС $m/z=662,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,50 (с, 10H), 1,64-1,85 (м, 4H), 2,09 (дд, $J=13,14$, 8,84 Гц, 1H), 3,29-

3,55 (м, 4Н), 3,68-3,87 (м, 3Н), 3,92-4,01 (м, 4Н), 4,02-4,08 (м, 1Н), 4,11-4,19 (м, 1Н), 4,61-4,71 (м, 1Н), 5,13 (с, 2Н), 5,58-5,93 (м, 1Н), 6,62-6,73 (м, 1Н), 7,21 (ддд, J=7,83, 2,53, 1,52 Гц, 1Н), 7,30-7,39 (м, 5Н), 7,43 (т, J=1,77 Гц, 1Н), 7,48-7,58 (м, 2Н).

Стадия С: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-((2-амино-2-оксоэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

К раствору (R)-бензил-3-(((S)-3-(3-((2-амино-2-оксоэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (22,1 г, 32,40 ммоль) в MeOH (324 мл) в атмосфере N₂ добавили палладий/С (3,45 г, 3,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи в атмосфере Н₂ из баллонов. Смесь пропустили через слой Celite® и промыли MeOH. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (17,6 г, выход 103%) в виде белой пены, которую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС m/z=528,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,50 (с, 9Н), 1,54-1,69 (м, 2Н), 1,71-1,83 (м, 3Н), 2,10 (дд, J=13,01, 8,97 Гц, 1Н), 2,72-2,88 (м, 2Н), 3,00 (ддд, J=17,27, 8,56, 8,40, 4,17 Гц, 2Н), 3,38-3,56 (м, 2Н), 3,66-3,85 (м, 1Н), 3,92-4,09 (м, 5Н), 4,10-4,18 (м, 1Н), 4,58-4,73 (м, 1Н), 6,19-6,51 (м, 1Н), 6,75 (ушир.с, 1Н), 7,22 (дд, J=7,58, 2,53 Гц, 1Н), 7,44 (т, J=1,77 Гц, 1Н), 7,48-7,58 (м, 2Н).

Стадия D: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-((2-амино-2-оксоэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-((2-амино-2-оксоэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (15,93 г, 30,20 ммоль) в CH₂Cl₂ (151 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре по частям добавили DIEA (7,89 мл, 45,29 ммоль) и хинолин-3-сульфонилхлорид (8,25 г, 36,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (18,89 г, выход 87%) в виде светло-желтой пены. ЖХМС m/z=719,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,47 (с, 9Н), 1,56-1,73 (м, 1Н), 1,75-1,84 (м, 2Н), 1,85-1,94 (м, 2Н), 2,05 (дд, J=13,14, 8,84 Гц, 1Н), 2,75-2,90 (м, 2Н), 3,30-3,42 (м, 1Н), 3,42-3,49 (м, 1Н), 3,56-3,76 (м, 3Н), 3,77-3,84 (м, 1Н), 3,88-3,96 (м, 1Н), 3,97-4,04 (м, 3Н), 4,07-4,15 (м, 1Н), 4,58 (квин, J=7,52 Гц, 1Н), 5,81 (ушир.с, 1Н), 6,75 (ушир.с, 1Н), 7,18 (ддд, J=7,83, 2,65, 1,39 Гц, 1Н), 7,39 (т, J=2,27 Гц, 1Н), 7,47-7,57 (м, 2Н), 7,71 (ддд, J=8,15, 7,01, 1,26 Гц, 1Н), 7,91 (ддд, J=8,53, 7,01, 1,39 Гц, 1Н), 7,99 (д, J=8,34 Гц, 1Н), 8,22 (д, J=8,34 Гц, 1Н), 8,65 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 9,20 (д, J=2,27 Гц, 1Н).

Стадия E: Получение 2-(3-((S)-2-гидрокси-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропокси)фенилсульфонил)ацетамида (соединение 123)

трет-Бутил ((S)-3-(3-((2-амино-2-оксоэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамат с предыдущей стадии (18,89 г, 26,28 ммоль) растворили в диоксане (100 мл) с получением прозрачного желтого раствора при 0°C. При интенсивном перемешивании медленно добавили 4 н. HCl (в диоксане, 35 мл, 140 ммоль). Сформировали желтый кусок; реакционную колбу убрали с ледяной бани; затем ее обработали ультразвуком, чтобы разбить кусок, после этого продолжали перемешивание при комнатной температуре. Белое твердое вещество сформировали и собрали с получением указанного в заголовке соединения (16,18 г, выход 87%). ЖХМС m/z=619,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,57-1,74 (м, 2Н), 1,74-1,86 (м, 3Н), 2,16 (дд, J=13,39, 8,08 Гц, 1Н), 2,68-2,82 (м, 2Н), 2,90-3,01 (м, 1Н), 3,04-3,15 (м, 1Н), 3,3-3,45 (м, 2Н), 3,72-3,80 (м, 1Н), 3,82-3,93 (м, 2Н), 4,04 (д, J=4,80 Гц, 2Н), 4,14-4,22 (м, 1Н), 4,25 (с, 2Н), 4,71 (ушир.с, 2Н), 7,26-7,33 (м, 2Н), 7,39 (т, J=1,77 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=8,08 Гц, 1Н), 7,55 (т, J=7,96 Гц, 1Н), 7,60 (ушир.с, 1Н), 7,81 (тд, J=7,58, 1,01 Гц, 1Н), 8,01 (ддд, J=8,46, 6,95, 1,52 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=8,59 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=7,58 Гц, 1Н), 8,94 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 9,00 (ушир.с, 1Н), 9,11-9,21 (м, 2Н).

¹³C ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 35,09, 37,00, 41,12, 44,33, 44,76, 50,34, 59,77, 62,50, 66,61, 68,35, 71,57, 80,99, 115,36, 122,02, 122,29, 128,33, 129,58, 130,06, 130,84, 131,61, 131,82, 134,46, 139,42, 141,86, 148,02, 149,86, 160,26, 166,00.

Пример 1.41. Получение (S)-1-((S)-8-(4'-(аминометил)-4-этоксифенил)-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 163) (Способ F)

Стадия A: Получение (S)-бензил-3-(((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

(S)-1-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)метанол (380 мг, 1,34 ммоль) и (S)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (0,70 г, 2,41 ммоль) растворили в EtOH (10 мл).

Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=57 5,6 [M+H]⁺.

Стадия В: Получение (S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору (S)-бензил-3-(((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата в CH_2Cl_2 (20 мл) при комнатной температуре добавили DIEA (1,3 97 мл, 8,019 ммоль) и $(\text{BOC})_2\text{O}$ (1,167 г, 5,346 ммоль). После завершения реакции, контролируемой методом ТСХ, реакцию погасили водой. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3х). Слои органических веществ объединили и промыли рассолом, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (720 мг, выход 72,1%). ЖХМС $m/z=675,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,04-1,08 (м, 2Н), 1,44-1,47 (м, 1Н), 1,49 (с, 9Н), 1,61-1,64 (м, 2Н), 1,65-1,73 (м, 4Н), 1,77-1,84 (м, 1Н), 2,08 (дд, $J=8,85$, 12,87 Гц, 1Н), 3,30-3,40 (м, 2Н), 3,44-3,51 (т, $J=4,20$ Гц, 1Н), 3,66 (с, 2Н), 3,68-3,75 (м, 2Н), 3,81 (дд, $J=5,63$, 9,65 Гц, 1Н), 3,91-4,06 (м, 3Н), 4,09-4,15 (м, 1Н), 4,62 (т, $J=6,98$ Гц, 1Н), 5,12 (с, 2Н), 7,18-7,21 (м, 1Н), 7,28-7,36 (м, 5Н), 7,41-7,42 (м, 1Н), 7,46-7,52 (м, 2Н).

Стадия С: Получение трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

Палладий/С (0,142 г, 1,336 ммоль) отобрали в 50 мл круглодонную колбу с перегородкой, в сосуде создали вакуум и заполнили его аргоном. Туда добавили MeOH (20 мл) с последующим добавлением (S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (720 мг, 0,963 ммоль) в MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин, промыли водородом и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода из баллона в течение 5 ч. Смесь отфильтровали через слой целита и промыли MeOH. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, выход 85,1%) в виде белого твердого вещества и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=541,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,11 (м, 2Н), 1,47 (с, 9Н), 1,47-1,52 (м, 2Н), 1,53-1,64 (м, 1Н), 1,65-1,75 (м, 1Н), 1,75-1,85 (м, 2Н), 2,06-2,15 (м, 2Н), 2,80-2,91 (м, 2Н), 2,95-3,08 (м, 2Н), 3,25-3,36 (м, 1Н), 3,57 (дд, $J=5,22$, 15,09 Гц, 1Н), 3,73 (с, 2Н), 3,83 (дд, $J=7,55$, 9,29 Гц, 1Н), 3,94-4,05 (м, 2Н), 4,05-4,11 (м, 1Н), 4,14-4,20 (м, 1Н), 4,52 (квин, $J=7,58$ Гц, 1Н), 7,29 (ддд, $J=7,89$, 2,59, 1,39 Гц, 1Н), 7,45-7,56 (м, 3Н).

Стадия D: Получение трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-этоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)карбамата.

К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил) ((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (380 мг, 0,703 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,0 мл) добавили DIEA (0,122 мл, 0,703 ммоль) с последующим добавлением при 0°C 5-бром-2-этоксibenзол-1-сульфонилхлорида (0,211 г, 0,703 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,521 г, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=803,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,05-1,08 (м, 2Н), 1,45 (т, $J=7,00$ Гц, 3Н), 1,49 (с, 9Н), 1,58-1,65 (м, 3Н), 1,71-1,86 (м, 5Н), 2,07 (дд, $J=8,62$, 12,93 Гц, 1Н), 3,04-3,14 (м, 2Н), 3,46 (д, $J=3,72$ Гц, 2Н), 3,53-3,58 (м, 2Н), 3,66 (с, 2Н), 3,77 (дд, $J=6,03$, 9,48 Гц, 1Н), 3,91 (дд, $J=6,90$, 9,48 Гц, 1Н), 3,96-4,04 (м, 2Н), 4,09-4,15 (м, 3Н), 4,55-4,62 (м, 1Н), 6,86 (д, $J=8,84$ Гц, 1Н), 7,18 (д.т, $J=2,31$, 7,17 Гц, 1Н), 7,40-7,41 (м, 1Н), 7,46-7,52 (м, 2Н), 7,56 (дд, $J=2,54$, 8,80 Гц, 1Н), 8,00 (д, $J=2,52$ Гц, 1Н).

Стадия E: Получение трет-бутил ((S)-8-((4'-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-этоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)карбамата (0,521 г, 0,604 ммоль) в EtOH/ H_2O (4,5 мл, соотношение 2:1) добавили карбонат калия (97,14 мг, 0,703 ммоль), комплекс $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ с DCM (0,578 г, 0,703 ммоль) и 4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновую кислоту (0,176 г, 0,703 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавили EtOAc и промыли водой (3х) и рассолом, затем высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (440 мг, выход 61,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=930,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия F: Получение (S)-1-((S)-8-(4'-(аминометил)-4-этоксифенил)-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 163)

трет-Бутил ((S)-8-((4'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамат (380 мг, 0,409 ммоль) растворили в MeOH (1,0 мл) с последующим добавлением HCl (4 н. в диоксане, 1,5 мл, 6,128 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока Вос-группы не были расщеплены (~30 мин). Смесь концентрировали, а остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ. Объединенные фракции концентрировали, а остаток растворили в воде и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (pH~8). Водный слой экстрагировали 5% MeOH/CH₂Cl₂ (3х). Органический слой промыли рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток растворили в MeOH (1,0 мл) и добавили HCl (4 н. в диоксане, 1,532 мл, 6,128 ммоль). Раствор выдерживали в течение 1 ч, затем концентрировали, после этого лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (263 мг, выход 80,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=730,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,07-1,10 (м, 2H), 1,48 (т, J=7,00 Гц, 3H), 1,49-1,51 (м, 2H), 1,61-1,68 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 4H), 2,36 (дд, J=8,09, 13,75 Гц, 1H), 3,08-3,21 (м, 3H), 3,32-3,36 (м, 1H), 3,53-3,61 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,94 (дд, J=4,05, 9,71 Гц, 1H), 4,01-4,08 (м, 1H), 4,08-4,14 (м, 3H), 4,16 (с, 2H), 4,26 (кв, J=7,00 Гц, 2H), 4,24-4,31 (м, 1H), 7,30 (д, J=8,72 Гц, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,47-7,52 (м, 3H), 7,55 (д, J=7,20 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,87 (дд, J=2,32, 8,71 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,36 Гц, 1H).

Пример 1.42. Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропил)карбамат (333). (Способ G)

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропил)((R)-8-((8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (50 мг, 97,92 мкмоль) в CH₂Cl₂ (3,26 мл) в атмосфере азота добавили DIEA (34,11 мкл, 0,20 ммоль) и 8-фтор-4-гидроксихинолин-3-сульфонилхлорид (28,18 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Затем смесь концентрировали и очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=736,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,01-1,09 (м, 2H), 1,18-1,23 (м, 2H), 1,32-1,36 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,57-1,65 (м, 1H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,79 (т, J=5,94 Гц, 2H), 1,86 (дд, J=12,63, 8,08 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=12,63, 8,59 Гц, 1H), 2,66 (тт, J=7,83, 4,80 Гц, 1H), 3,21-3,28 (м, 3H), 3,42-3,56 (м, 3H), 3,85-3,92 (м, 1H), 3,94-4,08 (м, 3H), 4,11-4,19 (м, 1H), 4,52 (дд, J=13,89, 7,07 Гц, 1H), 7,27 (ддд, J=8,15, 2,59, 1,14 Гц, 1H), 7,42 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,43-7,53 (м, 3H), 7,60 (ддд, J=10,80, 7,89, 1,26 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H).

Стадия В: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропил)((R)-8-((1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропил)((R)-8-((8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (76 мг, 0,10 ммоль) в DMF (1,5 мл) в атмосфере азота добавили DIEA (44,98 мкл, 0,258 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавили бромэтан (43,3 мкл, 0,77 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом облучении при 110°C в течение 4 ч. Смесь очистили методом препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=764,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,01-1,08 (м, 2H), 1,17-1,23 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,52 (т, J=6,57 Гц, 3H), 1,61 (ддд, J=13,39, 9,73, 3,92 Гц, 1H), 1,73 (ддд, J=13,52, 4,04, 3,92 Гц, 1H), 1,79 (т, J=5,81 Гц, 2H), 1,86 (дд, J=12,76, 8,21 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=12,63, 8,59 Гц, 1H), 2,66 (тт, J=7,86, 4,77 Гц, 1H), 3,20-3,30 (м, 3H), 3,41-3,57 (м, 3H), 3,83-3,91 (м, 1H), 3,94-4,08 (м, 3H), 4,11-4,21 (м, 1H), 4,45-4,61 (м, 3H), 7,27 (ддд, J=8,08, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 7,42 (т, J=2,53 Гц, 1H), 7,43-7,47 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 7,65 (ддд, J=14,91, 8,08, 1,52 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,08, 1,01 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H).

Стадия С: Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропил)пиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)-1-этил-8-фторхинолин-4(1H)-она (соединение 333)

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропил)((R)-8-((1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (33 мг, 44,85 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавили HCl (2 н. в диоксане, 1 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Для улучшения растворимости добавили DCM (2 мл) и добавили еще 2 н. HCl (в диоксане, 0,5 мл). После завершения реакции смесь концентрировали, а остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соеди-

нения (26,3 мг, выход 87%), которое затем превратили в его HCl-соль. ЖХМС $m/z=664,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,02-1,10 (м, 2H), 1,19-1,25 (м, 2H), 1,52 (т, $J=6,57$ Гц, 3H), 1,59-1,70 (м, 1H), 1,77-1,91 (м, 4H), 2,35 (дд, $J=13,64$, 8,08 Гц, 1H), 2,67 (тт, $J=7,96$, 4,80 Гц, 1H), 3,17-3,30 (м, 4H), 3,52-3,65 (м, 2H), 3,90-3,97 (м, 1H), 3,98-4,06 (м, 1H), 4,06-4,15 (м, 3H), 4,21-4,30 (м, 1H), 4,55 (кв.д, $J=7,07$, 3,03 Гц, 2H), 7,30 (ддд, $J=7,89$, 2,59, 1,39 Гц, 1H), 7,45 (т, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,49-7,59 (м, 3H), 7,67 (ддд, $J=14,91$, 8,08, 1,52 Гц, 1H), 8,22 (дд, $J=8,46$, 1,14 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H).

^{13}C ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 6,42, 33,52, 35,72, 37,66, 41,14, 44,25, 44,68, 50,39, 59,86, 66,71, 68,37, 71,62, 81,65, 114,53, 119,17, 119,33, 120,17, 121,10, 121,38, 122,44, 122,48, 126,61, 126,68, 130,19, 130,57, 130,71, 132,02, 143,59, 145,09, 152,63, 155,12, 160,48, 174,52, 174,55.

Пример 1.43. Получение (S)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 130)

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-((1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

(S)-2,2-дифтор-2-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)этанол (20 мг, 67,96 мкмоль) и (R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин (37,78 мг, 0,109 ммоль) растворили в EtOH (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очистили методом флэш-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия В: Получение (S)-1-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 130).

Трет-бутил ((S)-3-(3-((1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)сульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-(хинолин-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) карбамат растворили в HCl (4 н. в диоксане, 0,34 мл, 1,36 ммоль) и выдерживали в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (25,5 мг, выход 50,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=642,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68-1,75 (м, 1H), 1,83-1,99 (м, 4H), 2,34 (дд, $J=7,24$, 13,45 Гц, 1H), 2,89-3,00 (м, 2H), 3,13-3,18 (м, 1H), 3,25-3,33 (м, 1H), 3,57-3,60 (м, 2H), 3,61-3,68 (м, 5H), 3,72-3,75 (м, 2H), 3,86-3,91 (м, 1H), 3,99-4,05 (м, 2H), 4,09-4,12 (м, 1H), 4,14 (т, $J=13,97$ Гц, 2H), 4,24-4,29 (м, 1H), 7,42-7,45 (м, 1H), 7,51 (ушир.с, 1H), 7,59 (д, $J=7,76$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=7,76$ Гц, 1H), 7,94 (т, $J=7,50$ Гц, 1H), 8,16 (т, $J=7,54$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J=8,52$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=8,20$ Гц, 1H), 9,21 (ушир.с, 1H), 9,36 (ушир.с, 1H).

Пример 1.44. Получение (S)-1-(3-(метилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 3)

(S)-2-((3-(метилсульфонил)фенокси)метил)оксиран (8 мг, 35,05 мкмоль) и (R)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин (24,28 мг, 70,09 мкмоль) растворили в EtOH (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После завершения реакции и охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали и очистили методом массовой прямой препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (15,1 мг, выход 62%). ЖХМС $m/z=575,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,60-1,71 (м, 1H), 1,76-1,95 (м, 4H), 2,29 (дд, $J=13,77$, 8,21 Гц, 1H), 2,73-2,91 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,11-3,16 (м, 1H), 3,25 (дд, $J=12,88$, 3,03 Гц, 1H), 3,43-3,55 (м, 2H), 3,80-3,88 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,04-4,13 (м, 2H), 4,17-4,27 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,49 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=5,56$ Гц, 2H), 7,68 (кв.д, $J=8,25$, 8,08 Гц, 2H), 7,77 (дд, $J=8,72$, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,06-8,12 (м, 2H), 8,38 (д, $J=1,26$ Гц, 1H).

Пример 1.45. Получение (S)-1-(3-(метилсульфонил)фенокси)-3-((S)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 4).

(S)-2-((3-(метилсульфонил)фенокси)метил)оксиран (50 мг, 0,22 ммоль) и (S)-8-(нафтаден-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин гидрохлорида (0,17 г, 0,44 ммоль) растворили в EtOH (3 мл) с последующим добавлением DIEA (83,94 мкл, 0,482 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, концентрировали, а затем очистили методом массовой прямой препаративной ВЭЖХ. Полученную соль TFA лиофилизировали и повторно растворили в MeOH. Раствор пропустили через картридж SCX и промыли с 2N NH_3 в MeOH. Фильтрат добавили HCl (4 н. в диоксане, 400 (ж, л) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, выход 20%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХМС $m/z=575,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,61-1,71 (м, 1H), 1,76-1,96 (м, 4H), 2,29 (дд, $J=13,64$, 8,34 Гц, 1H), 2,73-2,89 (м, 2H), 3,05-3,15 (м, 4H), 3,27 (дд, $J=12,88$, 3,03 Гц, 1H), 3,44-3,56 (м, 2H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,04-4,13 (м, 2H), 4,18-4,26 (м, 1H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,49 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,54-7,58 (м, 2H), 7,63-7,74 (м, 2H), 7,77 (дд, $J=8,72$, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,05-8,12 (м, 2H), 8,38 (д, $J=1,52$ Гц, 1H).

Пример 1.46. Получение (2S)-1-(8-(4'-((метиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 78). (Способ Н)

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) карбамата.

Из (S)-2-((3-(метилсульфонил)фенокси)метил)оксирана и бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному способу А, стадии А, В и С.

Стадия В: Получение трет-бутил (8-((3-бромфенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (243 мг, 0,50 ммоль) в ТГФ (7 мл) в атмосфере азота добавили DIEA (0,18 мл, 1,00 ммоль) и 3-бромбензол-1-сульфонилхлорид (0,17 г, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (313 мг, выход 89%) в виде белой пены. ЖХМС $m/z=705,3$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,44 (с, 9H), 1,57-1,67 (м, 1H), 1,71-1,79 (м, 1H), 1,79-1,87 (м, 2H), 1,98-2,05 (м, 1H), 2,77 (ддд, $J=15,03, 11,87, 11,75$ Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,21-3,27 (м, 1H), 3,34-3,41 (м, 3H), 3,53 (дд, $J=14,65, 4,55$ Гц, 1H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,93-4,10 (м, 3H), 4,11-4,18 (м, 1H), 4,43-4,51 (м, 1H), 7,28 (д.т, $J=5,87, 3,00$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,51-7,58 (м, 3H), 7,75 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,90 (т, $J=1,77$ Гц, 1H).

Стадия С: Получение трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)(8-((4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) карбамата

В 20-миллилитровую микроволновую пробирку, содержащую магнитную мешалку, добавили $Pd(dppf)_2$, DCM (0,54 г, 0,65 ммоль) и (4-(гидроксиметил)фенил)бороновую кислоту (59,34 мг, 0,39 ммоль). Затем в реакционную пробирку добавили раствор трет-бутил (8-((3-бромфенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата (229 мг, 0,33 ммоль) и раствор карбоната натрия (0,358 мл, 0,716 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции смесь разбавили в EtOAc, затем промыли водой и рас-соллом. Органический слой высушили над Mg_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (209 мг, выход 87%). ЖХМС $m/z=731,5$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,43 (с, 9H), 1,56-1,69 (м, 1H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,79-1,89 (м, 2H), 1,95-2,10 (м, 2H), 2,74-2,85 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 3,16-3,27 (м, 1H), 3,35-3,44 (м, 2H), 3,46-3,55 (м, 1H), 3,70-4,07 (м, 4H), 4,09-4,18 (м, 1H), 4,42-4,51 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 7,21-7,31 (м, 1H), 7,45-7,54 (м, 5H), 7,63-7,72 (м, 3H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,92-8,00 (м, 3H).

Стадия D: Получение трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)(8-((4'-(метиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) карбамата.

К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)(8-((4'-(гидрокси-метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (10 мг, 13,68 мкмоль) в диоксане (1 мл) добавили метансульфонилхлорид (9,53 мкл, 123,15 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день добавили метанамин (637,4 мкг, 20,52 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь погасили водой и очистили методом масс-ориентированной препаративной ВЭЖХ. Выделенные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=744,4$ $[M+H]^+$.

Стадия Е: Получение (2S)-1-(8-(4'-(метиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 78).

ТФА-соль трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)(8-((4'-(метиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) карбамата растворили в ACN (2 мл) и добавили HCl (4 н. в диоксане, 51,31 мкл, 0,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали и очистили методом препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг, выход 46%). ЖХМС $m/z=644,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 4H), 2,31 (ддд, $J=13,77, 8,21, 2,02$ Гц, 1H), 2,69-2,85 (м, 5H), 3,11 (с, 3H), 3,12-3,19 (м, 1H), 3,25-3,29 (м, 1H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,83-3,93 (м, 1H), 3,95-4,07 (м, 2H), 4,07-4,15 (м, 2H), 4,21-4,30 (м, 3H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,49 (т, $J=1,25$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,74 (т, $J=8,34$ Гц, 1H), 7,76-7,83 (м, 3H), 7,94-8,01 (м, 2H).

Пример 1.47. Получение (S)-1-((R)-8-(2H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 320)

Стадия А: Получение трет-бутил ((R)-8-((2H-пиррол[3,2-b]пиридин-6-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) карбамата (30 мг, 61,91 мкмоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавили DIEA (12,94 мкл,

74,29 мкмоль) и 1Н-пиррол[3,2-б]пиридин-6-сульфонилхлорид (16,09 мг, 74,29 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 34%). ЖХМС $m/z=665,4$ $[M+H]^+$.

Стадия В: Получение (S)-1-((R)-8-(2Н-пирроло[3,2-б]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 320)

Трет-бутил ((R)-8-((1Н-пиррол[3,2-б]пиридин-6-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамат (14 мг, 21,1 мкмоль) растворили в DCM (3 мл) с последующим добавлением HCl (4 н. в диоксане, 0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь концентрировали с получением белого твердого вещества, которое затем растерли с MeCN с получением указанного в заголовке соединения (11,2 мг, выход 28%) в виде твердого вещества. ЖХМС $m/z=565,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,56-1,87 (м, 5Н), 2,15 (дд, $J=13,64$, 8,08 Гц, 1Н), 2,57-2,73 (м, 2Н), 2,89-3,01 (м, 1Н), 3,07-3,15 (м, 1Н), 3,21 (с, 3Н), 3,25-3,37 (м, 2Н), 3,64-3,98 (м, 4Н), 4,06 (д, $J=5,05$ Гц, 2Н), 4,13-4,20 (м, 1Н), 6,78 (ушир.с, 1Н), 7,29 (ддд, $J=8,08$, 2,53, 1,01 Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=1,77$ Гц, 1Н), 7,48-7,54 (м, 1Н), 7,58 (т, $J=7,96$ Гц, 1Н), 8,06 (д, $J=2,27$ Гц, 1Н), 8,20 (ушир.с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,95 (ушир.с, 1Н), 9,08 (ушир.с, 1Н), 12,05 (ушир.с, 1Н).

Пример 1.48. Получение (S)-1-((R)-8-(2Н-пиррол[3,2-б]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(изопропилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 321) (Способ Е3)

Стадия А: Получение трет-бутил ((R)-8-((2Н-пиррол[3,2-б]пиридин-6-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)феноксипропил)карбамата

Из (S)-2-((3-(изопропилсульфонил)феноксипропил)карбамата, (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата и трет-бутил-6-(хлорсульфонил)-1Н-пиррол[3,2-В]пиридин-1-карбоновой кислоты получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в методе Е, стадия А, В и С. ЖХМС $m/z=793,6$ $[M+H]^+$.

Стадия В: Получение (S)-1-((R)-8-(2Н-пиррол[3,2-б]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(изопропилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 321)

Из трет-бутил ((R)-8-((1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-6-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)феноксипропил)карбамата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе G, стадия С. ЖХМС $m/z=593,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,24 (д, $J=6,82$ Гц, 6Н), 1,65-1,78 (м, 1Н), 1,83-1,99 (м, 4Н), 2,36 (дд, $J=13,64$, 7,83 Гц, 1Н), 2,83-2,99 (м, 2Н), 3,16 (дд, $J=12,63$, 9,85 Гц, 1Н), 3,27 (д, $J=3,03$ Гц, 1Н), 3,32-3,37 (м, 1Н), 3,55-3,64 (м, 2Н), 3,64-3,76 (м, 1Н), 3,86-3,95 (м, 1Н), 3,99-4,07 (м, 2Н), 4,07-4,15 (м, 2Н), 4,23-4,32 (м, 1Н), 7,04 (д, $J=3,23$ Гц, 1Н), 7,33 (дд, $J=8,34$, 1,77 Гц, 1Н), 7,42 (т, $J=1,52$ Гц, 1Н), 7,48 (д, $J=7,83$ Гц, 1Н), 7,57 (т, $J=7,96$ Гц, 1Н), 8,42 (д, $J=3,28$ Гц, 1Н), 8,86 (с, 1Н), 9,05 (д, $J=1,26$ Гц, 1Н).

Пример 1.49. Получение 1-этил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1Н)-она (соединение 322)

Стадия А: Получение трет-бутил ((R)-8-((8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамата

Из трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (40,0 мг, 82,54 мкмоль) и 8-фтор-4-гидроксихинолин-3-сульфонилхлорида получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе G, стадия А. ЖХМС $m/z=710,6$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,45 (с, 9Н), 1,61 (ддд, $J=13,39$, 5,18, 4,93 Гц, 1Н), 1,69-1,77 (м, 1Н), 1,80 (т, $J=8$ Гц, 2Н), 1,86 (дд, $J=12,63$, 8,08 Гц, 1Н), 2,08 (дд, $J=12,76$, 8,46 Гц, 1Н), 3,09 (с, 3Н), 3,22-3,29 (м, 3Н), 3,42-3,56 (м, 4Н), 3,85-3,92 (м, 1Н), 3,96-4,08 (м, 3Н), 4,12-4,19 (м, 1Н), 4,47-4,57 (м, 1Н), 7,28 (д.т, $J=7,39$, 2,24 Гц, 1Н), 7,43-7,55 (м, 4Н), 7,61 (ддд, $J=10,80$, 8,02, 1,14 Гц, 1Н), 8,08 (д, $J=8,34$ Гц, 1Н), 8,47 (с, 1Н).

Стадия В: Получение 1-этил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1Н)-она (соединение 322).

К раствору трет-бутил ((R)-8-((8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамата (48 мг, 67,62 мкмоль) в DMF (2 мл) добавили йодэтан (81,13 мкл, 1,01 ммоль) и DIEA (0,18 мл, 1,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2,5 ч. После завершения реакции смесь разбавили в EtOAc, затем промыли водой (2х) и рассолом. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил ((R)-8-((1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамата. ЖХМС $m/z=738,6$ $[M+H]^+$.

трет-Бутил ((R)-8-((1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамат с предыдущей ста-

дии растворили в EtOAc (2 мл) с последующим добавлением HCl (4 н. в диоксане, 0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь концентрировали и остаток очистили посредством ВЭЖХ с получением TFA соли указанного в заголовке соединения. Соль TFA лиофилизировали, затем нейтрализовали. Полученный материал растворили в EtOAc (2 мл) и обрабатывали HCl (4 н. в диоксане, 0,1 мл). Смесь концентрировали с получением соли HCl указанного в заголовке соединения (36,2 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=638,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ м.д. 1,40 (т, $J=6,69$ Гц, 3H), 1,52-1,61 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,72-1,83 (м, 3H), 2,20 (дд, $J=13,26$, 7,96 Гц, 1H), 2,94-3,05 (м, 1H), 3,06-3,20 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,33-3,43 (м, 2H), 3,77-3,86 (м, 1H), 3,87-3,99 (м, 2H), 4,07 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 4,13-4,22 (м, 1H), 4,44-4,54 (м, 1H), 5,91 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=8,08$, 1,77 Гц, 1H), 7,44 (т, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,59 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,76 (ддд, $J=15,03$, 7,96, 1,52 Гц, 1H), 8,11 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,91 (ушир.с, 1H), 8,98 (ушир.с, 1H).

Пример 1.50. Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 326) в виде соли HCl.

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропил)((R)-8-((4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

Из трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата и 4-гидроксихинолин-3-сульфонилхлорида получили указанное в заголовке соединения способом, аналогичным описанному в способе G, стадия А. ЖХМС $m/z=718,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,00-1,09 (м, 2H), 1,18-1,23 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,80 (т, $J=6,82$ Гц, 2H), 1,86 (дд, $J=12,88$, 8,34 Гц, 1H), 2,07 (дд, $J=12,76$, 8,46 Гц, 1H), 2,62-2,71 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 3H), 3,38-3,57 (м, 4H), 3,84-3,92 (м, 1H), 3,95-4,06 (м, 3H), 4,11-4,19 (м, 1H), 4,44-4,56 (м, 1H), 7,26 (д.т, $J=8,08$, 1,26 Гц, 1H), 7,39-7,46 (м, 2H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,62 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,76-7,82 (м, 1H), 8,29 (дд, $J=8,08$, 1,01 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H).

Стадия В: Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 326) в виде соли HCl.

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропил)((R)-8-((4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (17 мг, 23,68 мкмоль) в ТГФ/ДСМ (соотношение 1:1, 4 мл) добавили HCl (4 н. в диоксане, 1 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь концентрировали и остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения. Соль TFA лиофилизировали и превратили в соль HCl указанного в заголовке соединения (12,1 мг, выход 78,1%). ЖХМС $m/z=618,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,02-1,10 (м, 2H), 1,19-1,25 (м, 2H), 1,31-1,34 (м, 1H), 1,56-1,72 (м, 1H), 1,77-1,91 (м, 4H), 2,33-2,39 (м, 1H), 2,62-2,71 (м, 1H), 3,14-3,29 (м, 3H), 3,50-3,63 (м, 2H), 3,90-3,97 (м, 1H), 3,98-4,06 (м, 1H), 4,07-4,15 (м, 3H), 4,22-4,29 (м, 1H), 7,30 (ддд, $J=7,89$, 2,59, 1,39 Гц, 1H), 7,45 (т, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,49-7,59 (м, 3H), 7,63 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,80 (ддд, $J=8,40$, 7,01, 1,52 Гц, 1H), 8,29 (дд, $J=8,08$, 1,01 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H).

Пример 1.51. Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)-8-метилхинолин-4-ола (Соединение 327)

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропил)((R)-8-((4-гидрокси-8-метилхинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

Из трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата и 4-гидрокси-8-метилхинолин-3-сульфонилхлорида получили указанное в заголовке соединения способом, аналогичным описанному в способе G, стадия А. ЖХМС $m/z=732,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,01-1,10 (м, 2H), 1,30-1,37 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,66 (дд, $J=11,24$, 4,17 Гц, 1H), 1,75-1,92 (м, 5H), 2,04 (дд, $J=13,01$, 8,72 Гц, 1H), 2,47 (тт, $J=7,93$, 4,71 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,65-2,78 (м, 2H), 3,36 (ушир.с, 1H), 3,43-3,55 (м, 3H), 3,73-3,86 (м, 2H), 3,92-4,03 (м, 2H), 4,09-4,18 (м, 1H), 4,51-4,64 (м, 1H), 6,48 (д, $J=7,33$ Гц, 1H), 7,14 (д.т, $J=6,88$, 2,49 Гц, 1H), 7,38 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,82 (д, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 9,63 (ушир.с, 1H).

Стадия В: Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)-8-метилхинолин-4-ола (Соединение 327).

Из трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксид)-2-гидроксипропил)((R)-8-((4-гидрокси-8-метилхинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата получили указанное в заголовке соединения способом, аналогичным описанному в способе G, стадия С. ЖХМС $m/z=632,6$ $[M+H]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,02-1,10 (м, 2H), 1,18-1,25 (м, 2H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 4H), 2,33 (дд, J=13,77, 7,96 Гц, 1H), 2,67 (тт, J=7,96, 4,80 Гц, 1H), 2,71-2,87 (м, 5H), 3,15 (дд, J=12,76, 9,73 Гц, 1H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,49-3,61 (м, 2H), 3,82-3,91 (м, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 4,06-4,14 (м, 2H), 4,21-4,29 (м, 1H), 6,99 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=8,02, 2,46, 1,39 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,48-7,59 (м, 2H), 8,09 (д, J=1,01 Гц, 1H), 8,55 (д, J=6,82 Гц, 1H), 8,61 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Пример 1.52. Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)-7-фторхинолин-4-ола (соединение 329)

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-((7-фтор-4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

Из трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата и 7-фтор-4-гидроксихинолин-3-сульфонилхлорида получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе G, стадия А. ЖХМС m/z=736,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,00-1,09 (м, 2H), 1,17-1,24 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,56-1,66 (м, 1H), 1,69-1,81 (м, 3H), 1,86 (дд, J=12,76, 8,21 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=12,88, 8,59 Гц, 1H), 2,67 (тт, J=7,96, 4,80 Гц, 1H), 3,21-3,29 (м, 3H), 3,39-3,50 (м, 2H), 3,53 (дд, J=14,53, 4,67 Гц, 1H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,95-4,08 (м, 3H), 4,11-4,20 (м, 1H), 4,45-4,58 (м, 1H), 7,24-7,35 (м, 3H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,51 (т, J=7,96 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=9,09, 6,06 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H).

Стадия В: Получение 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)-7-фторхинолин-4-ола (соединение 329)

Из трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-((7-фтор-4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе E, стадия D. ЖХМС m/z=636,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,03-1,11 (м, 2H), 1,18-1,26 (м, 2H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,76-1,90 (м, 4H), 2,35 (дд, J=13,89, 8,34 Гц, 1H), 2,67 (тт, J=7,96, 4,80 Гц, 1H), 3,16-3,30 (м, 3H), 3,51-3,62 (м, 2H), 3,64-3,70 (м, 1H), 3,72-3,76 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 1H), 3,98-4,06 (м, 1H), 4,06-4,15 (м, 3H), 4,26 (тд, J=4,80, 3,03 Гц, 1H), 7,25-7,36 (м, 3H), 7,46 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,50-7,59 (м, 2H), 8,33 (дд, J=9,09, 5,81 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H).

Пример 1.53. Получение 1-этил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 331)

Стадия А: Получение трет-бутил ((R)-8-((8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата

Из (S)-2-((3-(изопропилсульфонил)фенокси)метил)оксирана, (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата и 8-фтор-4-гидроксихинолин-3-сульфонилхлорида получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе E, стадии А, В и С. ЖХМС m/z=738,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,23 (д, J=6,82 Гц, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,61 (ддд, J=13,64, 9,85, 4,04 Гц, 1H), 1,73 (ддд, J=13,52, 4,04, 3,92 Гц, 1H), 1,79 (т, J=5,81 Гц, 2H), 1,86 (дд, J=12,76, 8,21 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=12,76, 8,46 Гц, 1H), 3,20-3,29 (м, 4H), 3,42-3,57 (м, 3H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,95-4,02 (м, 2H), 4,02-4,07 (м, 1H), 4,11-4,19 (м, 1H), 4,52 (дд, J=15,66, 8,34 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=8,34, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 7,39 (т, J=2,53 Гц, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,53 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=10,86, 8,08, 1,26 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H).

Стадия В: Получение трет-бутил ((R)-8-((1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата.

Из трет-бутил ((R)-8-((8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата и этилийодида получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе G, стадия В. ЖХМС m/z=766,6 [M+H]⁺;

Стадия С: Получение 1-этил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 331)

Из трет-бутил ((R)-8-((1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе E, стадия D. ЖХМС m/z=666,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,25 (д, J=7,07 Гц, 6H), 1,52 (т, J=6,57 Гц, 3H), 1,60-1,69 (м, 1H), 1,77-1,90 (м, 4H), 2,35 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 3,16-3,29 (м, 4H), 3,53-3,69 (м, 3H), 3,91-3,97 (м, 1H), 3,99-4,15 (м, 4H), 4,26 (ддд, J=9,60, 4,99, 4,86, 3,28 Гц, 1H), 4,55 (кв.д, J=7,12, 2,91 Гц, 2H), 7,33 (ддд, J=8,15, 2,59, 0,88 Гц, 1H), 7,43 (т, J=2,53 Гц, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,53 (д.т, J=8,02, 3,95 Гц, 1H), 7,58 (т,

$J=7,96$ Гц, 1H), 7,67 (ддд, $J=14,91$, 7,83, 1,52 Гц, 1H), 8,22 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H).

Пример 1.54. Получение 1-этил-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 332).

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

Из (S)-2-((3-(изопропилсульфонил)фенокси)метил)оксирана и (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе А, стадии А, В и С.

Стадия В: Получение 1-этил-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 332)

Из трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата и 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-сульфонилхлорида получили трет-бутил ((R)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропил)карбамат способом, аналогичным описанному в способе А, стадия F.

Из трет-бутил ((R)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(изопропилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе G, стадия С. ЖХМС $m/z=648,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,25 (д, $J=6$, 82 Гц, 6H), 1,52 (т, $J=7,20$ Гц, 3H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,77-1,90 (м, 4H), 2,35 (дд, $J=13,77$, 8,21 Гц, 1H), 3,14-3,30 (м, 4H), 3,52-3,64 (м, 2H), 3,90-3,96 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 1H), 4,05-4,14 (м, 3H), 4,19-4,30 (м, 1H), 4,48 (кв, $J=7,07$ Гц, 2H), 7,33 (ддд, $J=8,27$, 2,59, 1,01 Гц, 1H), 7,43 (т, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,49 (д.т, $J=8,00$, 1,26 Гц, 1H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,85-7,92 (м, 2H), 8,38 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,68 (с, 1H).

Пример 1.55. Получение (S)-1-((R)-8-(4'-(аминометил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 189)

Стадия А: Получение трет-бутил ((R)-8-((3-бромфенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (81 мг, 0,16 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) в атмосфере азота добавили DIEA (69,07 мкл, 0,40 ммоль) и 3-бромбензол-1-сульфонилхлорид (48,64 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, выход 76%) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=729,6$ $[M]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,03-1,09 (м, 2H), 1,19-1,26 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,57-1,68 (м, 1H), 1,71-1,89 (м, 4H), 2,00-2,07 (м, 1H), 2,61-2,85 (м, 3H), 3,18-3,28 (м, 1H), 3,33-3,40 (м, 2H), 3,53 (дд, $J=14,65$, 4,55 Гц, 1H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,91-4,19 (м, 5H), 4,44-4,53 (м, 1H), 7,27 (ддд, $J=7,89$, 2,59, 1,14 Гц, 1H), 7,43 (т, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,47-7,57 (м, 3H), 7,75 (ддд, $J=7,83$, 1,77, 1,01 Гц, 1H), 7,84 (ддд, $J=7,89$, 1,96, 1,01 Гц, 1H), 7,90 (т, $J=1,77$ Гц, 1H).

Стадия В: Получение (S)-1-((R)-8-(4'-(аминометил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 189).

Раствор трет-бутил ((R)-8-((3-бромфенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)карбамата (32 мг, 43,85 мкмоль), Pd ($dppf$) $_2$, DCM (5,41 мг, 6,6 мкмоль), карбоната натрия (48,24 мкл, 96,48 мкмоль) и (4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновой кислоты (13,21 мг, 52,62 мкмоль) в диоксане (4 мл) дегазировали с использованием N_2 в течение 10 мин, затем нагревали при 100°C в течение ночи. После завершения реакции и охлаждения до комнатной температуры добавили твердый Na_2SO_4 . Смесь перемешивали в течение 2 ч и отфильтровали через слой Celite® и Na_2SO_4 . Фильтрат промыли DCM/MeOH (5%) и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил ((R)-8-((4'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)карбамата.

ЖХМС $m/z=857,8$ $[M+H]^+$.

К раствору трет-бутил ((R)-8-((4'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)карбамата с предыдущей стадии в MeCN (4,0 мл) добавили HCl (4 н. в диоксане, 0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь концентрировали. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ. В собранные фракции добавили HCl (4 н. в диоксане, 200 μ л) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, выход 74%) в виде твердого вещества. ЖХМС $m/z=656,6$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,03-1,10 (м, 2H), 1,19-1,25 (м, 2H), 1,61-1,74 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 4H), 2,33 (дд, $J=13,77$, 8,21 Гц, 1H), 2,63-2,71 (м, 1H), 2,71-2,84 (м, 2H), 3,16 (дд, $J=12,38$, 9,35 Гц, 1H),

3,45-3,56 (м, 2H), 3,56-3,77 (м, 2H), 3,86-3,92 (м, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 4,10 (дд, J=5,18, 2,91 Гц, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,22-4,29 (м, 1H), 7,29 (ддд, J=7,89, 2,59, 1,39 Гц, 1H), 7,45 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,50-7,63 (м, 4H), 7,70-7,83 (м, 4H), 7,95-8,00 (м, 2H).

Пример 1.56. Получение (S)-1-((S)-8-(4'-(аминометил)-4-этоксибифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 209) (Способ I)

Стадия А: Получение (S)-бензил-3-(((S)-3-(3-бром-2-фторфеноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

Раствор (S)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,65 г, 2,23 ммоль) и (S)-2-((3-бром-2-фторфеноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,28 г, 1,12 ммоль) в EtOH (15 мл) нагревали при 70°C в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции смесь концентрировали с получением (S)-бензил-3-(((S)-3-(3-бром-2-фторфеноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,55 г, выход 92%) в виде желтого масла без дополнительной очистки.

ЖХМС $m/z=537,2$ $[M]^+$.

В раствор (S)-бензил-3-(((S)-3-(3-бром-2-фторфеноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата из предыдущей стадии (0,55 г, 1,02 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавили $(BOC)_2O$ (0,49 г, 2,23 ммоль) и DIEA (0,20 мл, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (565 мг, выход 79%) в виде прозрачной смолы. ЖХМС $m/z=637,4$ $[M]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,42-1,54 (м, 11H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 2H), 2,02-2,14 (м, 2H), 3,40 (ушир.с, 2H), 3,56 (дд, J=14,53, 4,67 Гц, 1H), 3,59-3,70 (м, 2H), 3,83 (дд, J=8,84, 7,33 Гц, 1H), 3,93-4,11 (м, 3H), 4,12-4,21 (м, 1H), 4,46-4,58 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 7,03 (тд, J=8,21, 1,64 Гц, 1H), 7,09 (тд, J=7,45, 1,64 Гц, 1H), 7,16 (ддд, J=7,89, 6,00, 1,52 Гц, 1H), 7,26-7,40 (м, 5H).

Стадия В: Получение (S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

В 5-миллилитровую микроволновую пробирку в атмосфере N_2 добавили (S)-бензил-3-(((S)-3-(3-бром-2-фторфеноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)(трет-бутоксикарбонил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (150 мг, 0,24 ммоль), метансульфинат натрия (108,06 мг, 0,71 ммоль), трифторметансульфонат-бензолный комплекс меди (I) (26,06 мг, 70,56 мкмоль) и N_1,N_2 -диметилэтан-1,2-диамин (12,45 мг, 141,22 мкмоль) с последующим добавлением DMSO (4 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 4 ч при микроволновом облучении. Смесь разбавили в EtOAc и промыли водой и рассолом. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, выход 64%) в виде бесцветного масла. ЖХМС $m/z=637,8$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,46 (с, 9H), 1,47-1,55 (м, 1H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,70-1,78 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,34-3,46 (м, 2H), 3,58 (дд, J=14,65, 4,55 Гц, 1H), 3,61-3,71 (м, 2H), 3,84 (дд, J=8,84, 7,33 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=8,97, 7,71 Гц, 1H), 4,06-4,16 (м, 2H), 4,16-4,23 (м, 1H), 4,51-4,58 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 7,27-7,38 (м, 6H), 7,43-7,53 (м, 2H).

Стадия С: Получение трет-бутил ((S)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

К раствору (S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (96 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере N_2 добавили палладий/C (16,05 мг, 15,08 мкмоль) с последующим добавлением H_2 из баллона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь отфильтровали через слой celite®, промыли MeOH и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, выход 100%) в виде белой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=503,4$ $[M+H]^+$.

Стадия D: Получение трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-этоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата и DIEA (65,85 мкл, 0,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) в атмосфере азота добавили 5-бром-2-этоксифенил-1-сульфонилхлорид (70,78 мг, 0,23 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, выход 48%) в виде белой пены. ЖХМС $m/z=767,4$ $[M+2H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д. 1,42-1,52 (м, 12H), 1,60-1,89 (м, 6H), 2,04-2,12 (м, 1H), 3,03-3,16 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,44-3,52 (м, 2H), 3,59 (дд, J=13,01, 4,42 Гц, 2H), 3,78 (дд, J=9,60, 6,57 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=9,47, 7,45 Гц, 1H), 3,98-4,05 (м, 1H), 4,05-4,19 (м, 4H), 4,48-4,67 (м, 1H), 6,87 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,21-7,32 (м, 2H), 7,56 (дд, J=11,87, 9,35 Гц, 2H), 8,01 (д, J=2,53 Гц, 1H).

Стадия Е: Получение (S)-1-((S)-8-(4'-(аминометил)-4-этоксифенил)-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 209) в виде двойной соли HCl.

Смесь трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-этоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата (55 мг, 71,83 мкмоль), (4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновой кислоты (27,05 мг, 108 мкмоль), карбоната натрия, Pd(dppf)₂, DCM (11,82 мг, 14,34 мкмоль) в диоксане (5 мл) дегазировали с использованием N₂ в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавили твердый Na₂SO₄. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь отфильтровали через слой Celite® и Na₂SO₄, промыли DCM, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил ((S)-8-((4'-(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата. ЖХМС m/z=892,6 [M+H]⁺.

трет-Бутил ((S)-8-((4'-(трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(2-фтор-3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамат с предыдущей стадии растворили в DCM (5 мл). Затем добавили HCl (4 н. в диоксане, 180 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь представляла собой концентрацию. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ. В объединенные фракции добавили HCl (4 н. в диоксане, 200 мкл) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (27,5 мг, выход 50%) в виде белой пены. ЖХМС m/z=692,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,49 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,78-1,93 (м, 4H), 2,37 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 3,07-3,22 (м, 4H), 3,24 (с, 3H), 3,51-3,63 (м, 2H), 3,94 (дд, J=10,11, 4,04 Гц, 1H), 4,01-4,09 (м, 1H), 4,09-4,33 (м, 8H), 7,30 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,35 (тд, J=8,08, 1,52 Гц, 1H), 7,47-7,58 (м, 4H), 7,70 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,88 (дд, J=8,59, 2,53 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,53 Гц, 1H).

Пример 1.57. Получение (2S)-1-(8-(хроман-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 28) (Способ J)

Стадия А: Получение (2S)-1-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола).

Из (S)-2-((3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата и бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе А, стадия А и С. ЖХМС m/z=385,2 [M+H]⁺.

Стадия В: Получение (2S)-1-(8-(хроман-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 28).

К раствору (2S)-1-(1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола (10 мг, 26,01 мкмоль) и DIEA (9,060 мкл, 52,02 мкмоль) в диоксане (0,4 мл) добавили хроман-6-илсульфонилхлорид (7,26 мг, 31,21 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию погасили водой, затем очистили методом масс-ориентированной препаративной ВЭЖХ. Собранные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (9,1 мг, выход 50%). ЖХМС m/z=581,2 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,66 (тд, J=10,99, 4,17 Гц, 1H), 1,76-1,90 (м, 4H), 1,99-2,06 (м, 2H), 2,31 (ддд, J=13,83, 8,27, 2,40 Гц, 1H), 2,63-2,78 (м, 2H), 2,85 (т, J=6,44 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,13-3,20 (м, 1H), 3,25-3,42 (м, 3H), 3,89 (тд, J=8,59, 5,81 Гц, 1H), 3,96-4,08 (м, 2H), 4,11 (дд, J=4,93, 1,64 Гц, 2H), 4,21-4,30 (м, 3H), 6,90 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,43-7,48 (м, 2H), 7,50 (т, J=1,26 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,05 Гц, 2H).

Пример 1.58. Получение (3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата (соединение 64) (Способ К)

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата.

Раствор трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата (15 мг, 30,95 мкмоль) 4-метил-3,4-дигидро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-7-карбоновой кислоты (7,18 мг, 37,14 мкмоль), НАТУ (14,12 мг, 37,14 мкмоль) и триэтиламина в DMF (1 М, 61,91 мкл, 61,91 мкмоль) добавили в скintillationный флакон объемом 5 мл с последующим добавлением DMF (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровали и очистили методом прямой массовой препаративной ВЭЖХ. Собранные фракции лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. ЖХМС m/z=660,6 [M+H]⁺.

Стадия В: Получение (3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата (соединение 64) в виде соли HCl.

К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропан-2-ола)-2-гидроксипропил)карбамата в ACN (3 мл)

добавили HCl (4 н. в диоксане, 100 μ л). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали. Остаток растерли с гексаном с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход 60%). ЖХМС $m/z=560,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,61 (т, $J=10,36$ Гц, 1H), 1,69-1,86 (м, 3H), 1,91 (д.т, $J=13,58$, 5,72 Гц, 1H), 2,40 (ддд, $J=13,64$, 8,21, 2,15 Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 3,19 (д.т, $J=12,82$, 9,25 Гц, 1H), 3,32-3,38 (м, 2H), 3,40-3,53 (м, 2H), 3,95-4,20 (м, 6H), 4,22-4,33 (м, 3H), 6,70 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 6,91 (дд, $J=8,34$, 2,02 Гц, 1H), 7,32 (тд, $J=3,73$, 1,89 Гц, 1H), 7,52 (т, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=5,31$ Гц, 2H).

Пример 1.59. Получение (2S)-1-(3-(фторметилсульфонил)фенокси)-3-(8-(нафтален-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 86)

К раствору 8-(нафтален-2-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амина (14,07 мг, 40,61 μ моль), растворенному в EtOH (0,6 мл), добавили (S)-2-((3-((фторметил)сульфонил)фенокси)метил)оксирана (5 мг, 20,30 μ моль), предварительно растворенный в EtOH (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. На следующий день растворитель удалили и остаток очистили методом препаративной ЖХ/МС с получением указанного в заголовке соединения (6,2 мг, 8,7 μ моль, выход 42,8%) в виде твердого вещества. ЖХМС $m/z=593,4$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 1,55-1,65 (м, 1H), 1,66-1,85 (м, 4H), 2,07-2,19 (м, 1H), 2,58-2,75 (м, 2H), 2,86-3,02 (м, 1H), 3,03-3,16 (м, 1H), 3,27-3,43 (м, 3H), 3,65-3,74 (м, 1H), 3,80-3,94 (м, 2H), 4,01-4,07 (м, 2H), 4,07-4,16 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 7,35-7,44 (м, 2H), 7,54 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,64 (т, $J=7,98$ Гц, 1H), 7,67-7,80 (м, 3H), 8,09 (д, $J=8,04$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,72$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,73 (ушир.с, 2H).

Пример 1.60. Получение (S)-1-((R)-8-(4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксибифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 199).

Стадия А: Получение трет-бутил ((R)-8-((3-бром-4-метоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)карбамата.

Из трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата и 3-бром-4-метоксибензол-1-сульфонилхлорида получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе F, стадия D. ЖХМС $m/z=789,4/791,4$ $[M+H]^+$.

Стадия В: Получение трет-бутил ((R)-8-((4'-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-6-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)карбамата

Из трет-бутил ((R)-8-((3-бром-4-метоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)карбамата и (4-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)фенил)бороновой кислоты получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе F, стадия Е. ЖХМС $m/z=942,6$ $[M+H]^+$.

Стадия С: Получение (S)-1-((R)-8-(4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксибифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 199)

Из трет-бутил ((R)-8-((4'-(1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-6-метокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)карбамата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе F, стадия F. ЖХМС $m/z=742,8$ $[M+H]^+$;

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,10 (м, 2H), 1,33-1,37 (м, 2H), 1,40-1,44 (м, 2H), 1,48-1,51 (кв, $J=3,77$ Гц, 2H), 1,63-1,70 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 4H), 2,33 (дд, $J=8,13$, 13,55 Гц, 1H), 2,69-2,80 (м, 2H), 3,16 (дд, $J=9,75$, 13,00 Гц, 1H), 3,28 (д, $J=2,96$ Гц, 1H), 3,39-3,46 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,93 (д, $J=3,52$ Гц, 1H), 3,99-4,07 (м, 2H), 4,09-4,14 (м, 2H), 4,25-4,30 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,31 (д, $J=8,64$ Гц, 1H), 7,47-7,60 (м, 7H), 7,63 (д, $J=2,32$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=2,52$, 9,00 Гц, 1H).

Пример 1.61. Получение (S)-1-((R)-8-(4-этокси-4'-(изопропиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 165) (Способ L)

Стадия А: Получение трет-бутил ((R)-8-((5-бром-2-этоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)фенокси)пропил)карбамата.

Из (S)-1-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)метанола, (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата и 5-бром-2-этоксибензол-1-сульфонилхлорида получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе F, стадии А, В, С и D.

Стадия В: Получение трет-бутил ((R)-8-((4-этокси-4'-формил-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) ((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((R)-8-((5-бром-2-этоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил) феноксипропил)карбамата (25 мг, 31,10 мкмоль) в EtOH (0,6 мл)/H₂O (0,300 мл) добавили карбонат калия (9,457 мг, 68,43 мкмоль), Pd(dppf)₂, DCM (255,9 мкг, 0,311 мкмоль) и (4-формилфенил)бороновую кислоту (6,529 мг, 43,54 мкмоль). Реакционную смесь дегазировали в течение 5 мин перед нагреванием до 80°C в течение 1 ч. Смесь разбавили EtOAc, промыли водой (3х) и рассолом, высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 78,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=829,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,03-1,09 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,52 (spt, 3H), 1,59-1,63 (м, 2H), 1,63-1,69 (м, 2H), 1,71-1,79 (м, 2H), 1,81-1,91 (м, 2H), 2,08 (дд, J=13,01, 8,72 Гц, 1H), 3,05-3,18 (м, 2H), 3,35-3,45 (м, 1H), 3,45-3,51 (м, 1H), 3,57-3,65 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,77-3,85 (м, 1H), 3,88-3,94 (м, 1H), 3,99 (т, J=5,18 Гц, 2H), 4,09-4,17 (м, 1H), 4,22 (кв, J=6,99 Гц, 2H), 4,56-4,65 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,76 (дд, J=8,59, 2,53 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,34 Гц, 2H), 8,20 (д, J=2,53 Гц, 1H), 10,05 (с, 1H)

Стадия С: Получение трет-бутил ((R)-8-((4-этокси-4'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) ((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((R)-8-((4-этокси-4'-формил-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамата (21 мг, 24,32 мкмоль, 78,2%) в дихлорэтаноле (1 мл) добавили уксусную кислоту (8,894 мкл, 0,156 ммоль), изопропиламин (12,73 мкл, 0,156 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Добавили одной порцией триэтоксисборгидрид натрия (13,18 мг, 62,21 мкмоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и при 60°C в течение ночи. Реакцию погасили водой и экстрагировали DCM (x3). Объединенный органический слой промыли рассолом, отфильтровали, высушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (18,28 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=872,8 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,03-1,08 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,32 Гц, 6H), 1,20-1,36 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,49 (т, J=6,82 Гц, 3H), 1,57-1,62 (м, 2H), 1,62-1,67 (м, 1H), 1,71-1,77 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 2H), 2,07 (дд, J=12,88, 8,84 Гц, 1H), 2,86-2,94 (м, 1H), 3,04-3,16 (м, 2H), 3,35-3,44 (м, 1H), 3,45-3,51 (м, 1H), 3,54-3,65 (м, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,83 (с, 2H), 3,87-3,92 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 2H), 4,09-4,23 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 2H), 4,54-4,65 (м, 1H), 7,03 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,16 (д.т, J=7,01, 2,43 Гц, 1H), 7,38-7,42 (м, 3H), 7,44-7,54 (м, 4H), 7,68 (дд, J=8,59, 2,53 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Стадия D: Получение (S)-1-((R)-8-(4-этокси-4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 165).

К раствору трет-бутил ((R)-8-((4-этокси-4'-((изопропиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамата (18,28 мг, 20,84 мкмоль) в MeOH (1 мл) при комнатной температуре добавили HCl в диоксане (0,156 мл, 0,622 ммоль). Реакционную смесь оставляли стоять при комнатной температуре до тех пор, пока Вос-группа не расщепилась. Затем растворитель удалили и остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=772,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,41 (д, J=6,57 Гц, 6H), 1,49 (т, J=6,95 Гц, 3H), 1,49-1,52 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,76-1,93 (м, 3H), 2,37 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 3,06-3,23 (м, 3H), 3,24-3,27 (м, 1H), 3,43-3,50 (м, 1H), 3,52-3,56 (м, 1H), 3,56-3,63 (м, 2H), 3,64-3,69 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,73-3,75 (м, 1H), 3,94-3,98 (м, 1H), 4,01-4,07 (м, 1H), 4,08-4,15 (м, 2H), 4,23-4,31 (м, 3H), 4,25 (с, 2H), 7,26-7,32 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,88 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,53 Гц, 1H).

Пример 1.62. Получение (S)-1-((R)-8-(1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пирозин-7-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 222).

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

Из (S)-1-((3-(оксиран-2-илметокси)фенил)сульфонил)циклопропил)метанола и (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе F, стадия А, В, С.

Стадия В: Получение трет-бутил ((R)-8-((5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) ((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамата.

К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (200 мг, 0,370 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,0 мл) добавили DIEA (0,155 мл, 0,888 ммоль) с последующим добавлением 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (0,129 г, 0,444 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (230 мг, выход 73,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=796,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия С: Получение трет-бутил ((R)-8-((1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиазин-7-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамата

К смеси трет-бутил ((R)-8-((5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамата (25 мг, 31,44 мкмоль), карбоната калия (13,04 мг, 94,32 мкмоль) в DMF (0,8 мл) добавили N^1, N^2 -диметилэтан-1,2-диамин (3,326 мг, 37,73 мкмоль) в микроволновой ампуле. Реакционную смесь нагревали при 160°C в течение 15 мин при микроволновом облучении. Смесь отфильтровали и промыли MeOH. Фильтрат концентрировали и очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, выход 83,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=766,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия D: Получение (S)-1-((R)-8-(1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиазин-7-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(1-(гидроксиметил)циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 222)

К раствору трет-бутил ((R)-8-((1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиазин-7-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-((1-(гидроксиметил)циклопропил)сульфонил)феноксипропил)карбамата (21 мг, 26,10 мкмоль, 83,0%), растворенному в MeOH (0,2 мл), при комнатной температуре добавили HCl в диоксане (0,118 мл, 0,472 ммоль). Реакционную смесь оставили стоять при комнатной температуре до тех пор, пока Вос-группа не расщепилась (~30 мин). Смесь концентрировали и остаток лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 25,49 мкмоль, выход 81,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС $m/z=666,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,09-1,13 (м, 2H), 1,50-1,54 (м, 2H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,84-1,99 (м, 4H), 2,39 (дд, $J=13,64, 8,34$ Гц, 1H), 2,84-2,92 (м, 1H), 2,91-2,98 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 3,20 (дд, $J=12,76, 9,47$ Гц, 1H), 3,34-3,37 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,45-3,49 (м, 2H), 3,49-3,57 (м, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,85 (т, $J=5,18$ Гц, 2H), 3,92-3,99 (м, 1H), 4,02-4,12 (м, 2H), 4,11-4,19 (м, 2H), 4,26-4,34 (м, 1H), 6,82 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,32 (ддд, $J=7,83, 2,53, 1,52$ Гц, 1H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,51-7,54 (м, 1H), 7,56 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=1,77$ Гц, 1H).

Пример 1.63. Получение (S)-1-((S)-8-(4'-(аминометил)-4-этоксибифенил-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-ола (соединение 160) (Способ М)

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-гидроксипропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

Из (S)-2-((3-(циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-гидроксипропил)метил)оксирана и (S)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата получили указанное в заголовке соединение способом, аналогичным описанному в способе А, стадиях А, В и С.

Стадия В: Получение трет-бутил ((S)-8-((5-Бром-2-этоксибензил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-гидроксипропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-гидроксипропил)((S)-1-окса-8-азаспиро [4.5] декан-3-ил) карбамата (177 мг, 0,35 ммоль) в DCM (15 мл) добавили DIEA (0,17 мл, 0,98 ммоль) и 5-бром-2-этоксибензол-1-сульфонилхлорид (0,14 г, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (233 мг, выход 87%) в виде бесцветного стекла. ЖХМС $m/z=773,6$ $[\text{M}]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,03-1,10 (м, 2H), 1,19-1,25 (м, 2H), 1,43-1,47 (м, 12H), 1,50-1,63 (м, 1H), 1,71 (ддд, $J=13,39, 3,92, 3,66$ Гц, 1H), 1,81 (т, $J=4,55$ Гц, 2H), 1,99-2,13 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 1H), 3,06-3,22 (м, 2H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,36-3,50 (м, 2H), 3,55 (дд, $J=14,65, 4,80$ Гц, 1H), 3,80 (дд, $J=8,84, 7,33$ Гц, 1H), 3,92 (т, $J=8,21$ Гц, 1H), 3,98-4,03 (м, 1H), 4,04-4,10 (м, 1H), 4,11-4,22 (м, 3H), 4,49 (т, $J=7,71$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=9,09$ Гц, 1H), 7,28 (ддд, $J=8,02, 2,59, 1,26$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,47 (д.т, $J=8,0, 1,39$ Гц, 1H), 7,52 (т, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,69 (дд, $J=8,84, 2,53$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=2,53$ Гц, 1H).

Стадия С: Получение трет-бутил ((S)-8-((4'-((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-этокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)феноксипропан-2-гидроксипропил)карбамата

Раствор трет-бутил ((S)-8-((5-бром-2-этоксифенил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)карбамата (233 мг, 0,30 ммоль), Pd(dppf)₂, DCM (24,77 мг, 30,11 мкмоль), карбоната натрия (0,33 мл, 0,66 ммоль) и (4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)фенил)бороновой кислоты (90,73 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (12 мл) дегазировали N₂ в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавили IPA/DCM (20%) и промыли водой. Водный слой снова экстрагировали IPA/DCM (20%, 2х). Объединенный органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, выход 47%). ЖХМС m/z=900,8 [M+H]⁺.

Стадия D: Получение (S)-1-((S)-8-(4'-(аминометил)-4-этоксифенил)-3-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (соединение 160)

К раствору трет-бутил ((S)-8-((4'-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-этоксифенил)-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)карбамата (126 мг, 0,16 ммоль) в ACN (4 мл) добавили HCl (4 н. в диоксане, 0,3 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции смесь концентрировали. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ с получением соли TFA указанного в заголовке соединения. Соль TFA превратили в соль HCl указанного в заголовке соединения (68,7 мг, выход 30%). ЖХМС m/z=700,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,03-1,10 (м, 2H), 1,19-1,25 (м, 2H), 1,49 (т, J=6, 95 Гц, 3H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,77-1,85 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 3H), 2,37 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 2,68 (тт, J=7,96, 4,80 Гц, 1H), 3,06-3,23 (м, 3H), 3,32-3,37 (м, 1H), 3,51-3,64 (м, 2H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,00-4,08 (м, 1H), 4,09-4,15 (м, 3H), 4,17 (с, 2H), 4,22-4,33 (м, 3H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,46 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,50-7,59 (м, 4H), 7,66-7,73 (м, 2H), 7,88 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,53 Гц, 1H).

Пример 1.64. Получение (S)-1-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 279). (Способ N)

Стадия А: Получение трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (20 мг, 39,17 мкмоль) в ТГФ (4 мл) добавили DIEA (13,64 мкл, 78,33 мкмоль) с последующим добавлением 3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-сульфонилхлорида (10,89 мг, 47,00 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавили EtOAc, промыли водой (3х) и рассолом и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением белого твердого вещества. ЖХМС m/z=706,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,02-1,08 (м, 2H), 1,18-1,24 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,73-1,88 (м, 4H), 1,99-2,04 (м, 1H), 2,71-2,82 (м, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,38-3,44 (м, 2H), 3,48-3,52 (м, 2H), 3,76-3,80 (м, 1H), 3,89-3,92 (м, 1H), 3,95-3,97 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 4,01-4,04 (м, 1H), 4,09-4,14 (м, 1H), 4,42-4,50 (м, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,40-7,41 (м, 1H), 7,47 (д.т, J=7,96, 1,49 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,88 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,96 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,80 (д, J=1,96 Гц, 1H).

Стадия В: Получение (S)-1-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-3-((R)-8-(3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (соединение 279) в качестве двойной соли HCl.

К раствору трет-бутил ((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропил)((R)-8-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (13 мг, 18,42 мкмоль) в EtOAc (10 мл) добавили HCl (671,5 мкг, 18,42 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z=606,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,03-1,09 (м, 2H), 1,19-1,24 (м, 2H), 1,65-1,73 (м, 1H), 1,79-1,86 (м, 1H), 1,88-1,98 (м, 1H), 2,32 (дд, J=7,39, 12,94 Гц, 1H), 2,63-2,69 (м, 1H), 2,70-2,82 (м, 2H), 3,16 (д, J=8,53 Гц, 1H), 3,25-3,29 (м, 1H), 3,32-3,37 (м, 1H), 3,50-3,59 (м, 3H), 3,64-3,69 (м, 1H), 3,83-3,90 (м, 1H), 4,00 (д, J=6,64 Гц, 2H), 4,04 (с, 3H), 4,09 (дд, J=3,42, 4,95 Гц, 2H), 4,20-4,26 (м, 1H), 7,27-7,30 (м, 1H), 7,44 (дд, J=1,67, 2,39 Гц, 1H), 7,51 (д.т, J=1,56, 7,81 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,82 Гц, 1H), 8,48 (д, J=1,88 Гц, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,88 (д, J=1,92 Гц, 1H).

Пример 1.65. Получение 1-этил-3-((S)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 338)

Стадия А: Получение (S)-бензил 3-(((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

Раствор (S)-2-((3-(метилсульфонил)фенокси)метил)оксирана (0,10 г, 0,44 ммоль) и (S)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,25 г, 0,88 ммоль) в EtOH (8,76 мл) нагревали при 70°C в течение 1 дня. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали с получением

ем указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=519,4$ $[M+H]^+$.

Стадия В: Получение (S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата

К раствору (S)-бензил-3-(((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (с предыдущей стадии) в DCM (8 мл) добавили DIEA (0,23 мл, 1,31 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,29 г, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь экстрагировали водой и рассолом. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (174,0 мг, 64,2%). ЖХМС $m/z=619,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,47 (с, 9H), 1,48-1,54 (м, 1H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,40 (ушир.с, 2H), 3,57 (дд, $J=14,65$, 4,80 Гц, 1H), 3,65 (т, $J=13,01$ Гц, 2H), 3,84 (дд, $J=8,97$, 7,20 Гц, 1H), 3,93-4,12 (м, 4H), 4,16 (ддд, $J=7,26$, 4,80, 4,61 Гц, 1H), 4,47-4,59 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,34-7,37 (м, 4H), 7,48-7,58 (м, 3H).

Стадия С: Получение трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

(S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (162 мг, 0,26 ммоль) растворили в MeOH (8 мл) в атмосфере N_2 с последующим добавлением Pd/C (30 мг, 28,12 мкмоль). Реакционную смесь поместили в атмосферу H_2 из баллона и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровали через слой Celite® и промыли MeOH, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 88,1%) в виде желтого твердого вещества. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС $m/z=485,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,50 (с, 9H), 1,53-1,68 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 3H), 1,80 (т, $J=5,31$ Гц, 1H), 2,04-2,19 (м, 1H), 2,31 (с, 1H), 2,38-2,56 (м, 3H), 2,79 (дд, $J=11,12$, 5,81 Гц, 1H), 2,95-3,04 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,49 (д, $J=2,53$ Гц, 2H), 3,80 (ддд, $J=9,54$, 6,25, 3,16 Гц, 1H), 3,89-4,02 (м, 2H), 4,02-4,08 (м, 1H), 4,12 (т, $J=3,54$ Гц, 1H), 4,56-4,69 (м, 1H), 7,20 (ддд, $J=8,08$, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,53-7,58 (м, 1H).

Стадия D: Получение трет-бутил ((S)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (120 мг, 0,25 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при комнатной температуре добавили DIEA (86,26 мкл, 0,50 ммоль), затем добавили 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-сульфонилхлорид (0,10 г, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили DCM, затем промыли водой и рассолом. Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, 51,6%) в виде желтой смолы. ЖХМС $m/z=720,6$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,45 (с, 9H), 1,52 (т, $J=7,20$ Гц, 3H), 1,56-1,63 (м, 1H), 1,72 (д.т, $J=13,58$, 4,33 Гц, 1H), 1,83 (т, $J=5,81$ Гц, 2H), 1,98-2,10 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 3,20-3,29 (м, 3H), 3,39-3,57 (м, 3H), 3,78 (дд, $J=8,84$, 7,07 Гц, 1H), 3,91 (т, $J=8,21$ Гц, 1H), 3,97-4,09 (м, 2H), 4,10-4,18 (м, 1H), 4,48 (кв, $J=7,16$ Гц, 3H), 7,27 (д.т, $J=7,39$, 2,24 Гц, 1H), 7,45-7,52 (м, 3H), 7,56 (ддд, $J=8,15$, 4,99, 3,03 Гц, 1H), 7,85-7,89 (м, 2H), 8,39 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H).

Стадия E: Получение 1-этил-3-((S)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 338)

трет-Бутил ((S)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)карбамат (92 мг, 0,13 ммоль) перемешивали в TFA/DCM (1:3, 2 мл) при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ. Полученный материал растворили в воде и нейтрализовали насыщенным NaHCO_3 , затем экстрагировали IPA/DCM (10%, 2×100 мл). Органический слой промыли насыщенным рассолом, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Свободное основание растворили в ацетоне и добавили HCl (4 н., 0,2 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (63,5 мг, 75,1%). ЖХМС $m/z=620,4$ $[M+H]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,38 (т, $J=7,07$ Гц, 3H), 1,51-1,62 (м, 1H), 1,62-1,71 (м, 1H), 1,72-1,86 (м, 3H), 2,18 (дд, $J=13,01$, 8,46 Гц, 1H), 2,90-3,01 (м, 1H), 3,05-3,20 (м, 3H), 3,21 (с, 3H), 3,35-3,42 (м, 2H), 3,77-3,83 (м, 1H), 3,87-4,00 (м, 2H), 4,07 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 4,12-4,22 (м, 1H), 4,46 (кв, $J=6,82$ Гц, 2H), 5,91 (ушир.с, 1H), 7,30 (дд, $J=7,71$, 2,15 Гц, 1H), 7,44 (т, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,57 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,82-7,90 (м, 2H), 8,24 (д, $J=1,26$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,85 (ушир.с, 1H), 9,02 (ушир.с, 1H).

Пример 1.66. Получение 1-этил-3-((S)-3-((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 296)

Стадия А: Получение (R)-2-((3-(метилсульфонил)фенокси)метил)оксирана

К раствору 3-(метилсульфонил)фенола (1,34 г, 6,98 ммоль) в ацетоне (34,87 мл) добавили карбонат калия (1,93 г, 13,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин с последующим добавлением (R)-оксиран-2-илметил-3-нитробензолсульфоната (1,90 г, 6,98 ммоль).

Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь отфильтровали через слой Celite® и промыли ацетоном, затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (1,43 г, выход 88,0%) в виде бесцветного масла, затем отвердили после выдерживания при комнатной температуре.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 2,79 (дд, J=4,93, 2,65 Гц, 1H), 2,94 (т, J=4,04 Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,35-3,41 (м, 1H), 4,00 (дд, J=10,99, 5,94 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=11,12, 2,78 Гц, 1H), 7,22 (ддд, J=8,08, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 7,48 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,54-7,58 (м, 1H).

Стадия В: Получение (S)-бензил-3-(((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Раствор (R)-2-((3-(метилсульфонил)фенокси)метил)оксирана (100 мг, 0,44 ммоль) и (S)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,25 г, 0,88 ммоль) в EtOH (8,8 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток повторно растворили в DCM и промыли водой и рассолом. Органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС m/z=519,6 [M+H]⁺.

Стадия С: Получение (S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору (S)-бензил-3-(((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (326 мг, 0,63 ммоль) в DCM (8,8 мл) при комнатной температуре добавили DIEA (0,15 мл, 0,88 ммоль) и (Boc)₂O (0,19 г, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до завершения реакции. Смесь разбавили DCM и промыли водой и рассолом. Органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (176 мг, 64,9%) в виде белой пены. ЖХМС m/z=619,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,40-1,52 (м, 11H), 1,59-1,74 (м, 3H), 1,80 (дд, J=12,88, 8,08 Гц, 1H), 2,06 (дд, J=12,76, 8,46 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 3,17-3,29 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 2H), 3,50 (дд, J=14,65, 3,79 Гц, 1H), 3,59-3,69 (м, 2H), 3,89-4,00 (м, 4H), 4,49-4,60 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 7,18 (ддд, J=6,69, 2,65, 2,53 Гц, 1H), 7,25-7,35 (м, 5H), 7,42 (т, J=1,77 Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H).

Стадия D: Получение трет-бутил ((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата.

К раствору (S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (176 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (10 мл) добавили палладий/C (30,27 мг, 28,44 мкмоль). Реакционную смесь поместили в атмосферу H₂ из баллона и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровали через слой celite® и промыли MeOH. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (137 мг, 68,9%) в виде желтой пены. Этот материал будет использоваться на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=485,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,47 (с, 9H), 1,52-1,81 (м, 4H), 1,86 (дд, J=12,63, 8,34 Гц, 1H), 2,06-2,16 (м, 1H), 2,26 (с, 1H), 2,38-2,56 (м, 1H), 2,73-2,81 (м, 1H), 2,91-3,03 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,56 (ддд, J=14,53, 4,55, 1,89 Гц, 1H), 3,89-3,97 (м, 1H), 3,98-4,11 (м, 3H), 4,15-4,22 (м, 1H), 4,55 (д.кв, J=7,71, 7,54 Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H).

Стадия E: Получение трет-бутил ((S)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил) сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил) ((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)карбамат

К раствору трет-бутил ((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (73 мг, 0,15 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) добавили DIEA (89,21 мкл, 0,51 ммоль) и 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-сульфонилхлорид (82,27 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. На следующий день добавили дополнительный трет-бутил ((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропил)((S)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамат (23 мг, 0,05 ммоль) и DIEA (30 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали еще 5 ч, затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, 61,8%) в виде прозрачного стекла. ЖХМС m/z=720,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,45 (с, 9H), 1,52 (т, J=7,20 Гц, 3H), 1,57-1,66 (м, 1H), 1,69-1,77 (м, 1H), 1,77-1,82 (м, 2H), 1,85 (дд, J=12,76, 8,21 Гц, 1H), 2,07 (дд, J=12,88, 8,59 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 3,20-3,30 (м, 3H), 3,41-3,49 (м, 2H), 3,50-3,56 (м, 1H), 3,88 (дд, J=7,58, 1,77 Гц, 1H), 3,95-4,02 (м, 2H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,12-4,19 (м, 1H), 4,44-4,56 (м, 3H), 7,27 (ддд, J=7,64, 2,08, 1,89 Гц, 1H), 7,45-7,52 (м, 3H), 7,53-7,58

(м, 1H), 7,85-7,91 (м, 2H), 8,39 (д.т, J=7,89, 0,85 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H).

Стадия F: Получение 1-этил-3-((S)-3-((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 296)

К раствору трет-бутил ((S)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамата (67 мг, 93,07 мкмоль) в CH₂Cl₂ (1,50 мл) добавили TFA (0,5 мл). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA, которое затем превратили в соль HCl (53,5 мг, 87,6%) в виде твердого вещества. ЖХМС m/z=620,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,38 (т, J=7,07 Гц, 3H), 1,52-1,61 (м, 1H), 1,62-1,70 (м, 1H), 1,71-1,82 (м, 3H), 2,20 (дд, J=12,88, 7,83 Гц, 1H), 2,94-3,05 (м, 1H), 3,05-3,20 (м, 4H), 3,21 (с, 3H), 3,26-3,42 (м, 1H), 3,78-3,86 (м, 1H), 3,88-3,99 (м, 2H), 4,07 (д, J=5,05 Гц, 2H), 4,12-4,21 (м, 1H), 4,46 (кв, J=7,24 Гц, 2H), 5,90 (д, J=4,80 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,08, 1,77 Гц, 1H), 7,44 (т, J=1,52 Гц, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,59 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,82-7,91 (м, 2H), 8,24 (дд, J=7,33, 1,26 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,88 (ушир.с, 2H).

Пример 1.67. Получение 1-этил-3-((R)-3-((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 337)

Стадия A: Получение (R)-бензил-3-(((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

Раствор (R)-2-((3-(метилсульфонил)феноксипропил)метил)оксирана (100 мг, 0,44 ммоль) и (R)-бензил-3-амино-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,25 г, 0,88 ммоль) в EtOH (8,8 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. В остаток добавили этилацетат, затем промыли водой и рассолом. Органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС m/z=519,6 [M+H]⁺.

Стадия B: Получение (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата.

К раствору (R)-бензил-3-(((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (176 мг, 0,34 ммоль) в DCM (8,8 мл) при комнатной температуре добавили DIEA (0,15 мл, 0,88 ммоль) и (Boc)₂O (0,19 г, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавили DCM, затем промыли водой и рассолом, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (166 мг, 61,2%) в виде белого пенистого твердого вещества. ЖХМС m/z=619,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,46 (с, 9H), 1,48-1,54 (м, 1H), 1,61-1,69 (м, 1H), 1,70-1,77 (м, 2H), 2,06-2,14 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,34-3,46 (м, 2H), 3,54-3,70 (м, 3H), 3,84 (дд, J=8,84, 7,07 Гц, 1H), 3,94-4,11 (м, 3H), 4,13-4,20 (м, 1H), 4,48-4,57 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 7,27-7,37 (м, 6H), 7,50 (т, J=1,26 Гц, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H).

Стадия C: Получение трет-бутил ((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата

К раствору (R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (187 мг, 0,30 ммоль) в MeOH (10 мл) в атмосфере азота добавили палладий/C (32,16 мг, 30,22 мкмоль). Реакционную смесь поместили в атмосферу H₂ из баллона и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровали через слой Celite®, затем промыли MeOH. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (137 мг, 93,5%) в виде белой пены. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС m/z=485,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,47 (с, 9H), 1,49-1,84 (м, 4H), 2,08 (т, J=7,96 Гц, 2H), 2,37-2,66 (м, 2H), 2,67-2,78 (м, 1H), 2,87-3,00 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 3,25-3,34 (м, 1H), 3,57 (дд, J=14,65, 4,80, 1,52 Гц, 1H), 3,78-3,85 (м, 1H), 3,95 (дд, J=8,78, 7,64, 5,56 Гц, 1H), 3,99-4,06 (м, 1H), 4,06-4,11 (м, 1H), 4,13-4,21 (м, 1H), 4,46-4,57 (м, 1H), 7,30 (д.т, J=7,01, 2,43 Гц, 1H), 7,50 (т, J=2,02 Гц, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H).

Стадия D: Получение трет-бутил ((R)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамата

К раствору трет-бутил ((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)((R)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)карбамата (137 мг, 0,28 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавили DIEA (0,17 мл, 0,96 ммоль) и 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-сульфонилхлорид (0,13 г, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем погасили водой и экстрагировали IPA/DCM (10%, 2×100 мл). Объединенные слои органических веществ промыли рассолом и высушили над Na₂SO₄, затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали и очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения в виде белого пенистого твердого вещества (116 мг, 57,0%). ЖХМС m/z=720,6 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,32-1,37 (м, 13H), 1,45-1,54 (м, 1H), 1,56-1,64 (м, 1H), 1,67-1,73

(м, 2H), 1,92-1,98 (м, 1H), 3,04-3,22 (м, 7H), 3,33-3,44 (м, 2H), 3,63 (т, J=7,96 Гц, 1H), 3,79 (т, J=8,21 Гц, 1H), 3,90-4,01 (м, 3H), 4,34-4,50 (м, 3H), 5,20 (д, J=4,55 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,08, 2,27 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,82-7,90 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H).

Стадия Е: Получение 1-этил-3-((R)-3-((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил-амино)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-илсульфонил)хинолин-4(1H)-она (соединение 337).

Раствор трет-бутил ((R)-8-((1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ил)сульфонил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-ил)((R)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)феноксипропил)карбамата (116 мг, 0,16 ммоль) в TFA (0,5 мл, 6,529 ммоль) и CH₂Cl₂ (1,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток очистили методом препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (74,3 мг, 70,3%). ЖХМС m/z=620,4 [M+H]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ м.д. 1,54 (т, J=7,20 Гц, 3H), 1,66-1,76 (м, 1H), 1,78-1,93 (м, 4H), 2,39 (дд, J=13,39, 7,58 Гц, 1H), 3,08-3,20 (м, 1H), 3,20-3,24 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,25-3,33 (м, 2H), 3,40-3,49 (м, 2H), 3,87-4,02 (м, 2H), 4,09-4,15 (м, 1H), 4,16-4,25 (м, 2H), 4,27-4,33 (м, 1H), 4,52 (кв, J=7,24 Гц, 2H), 7,37 (д.т, J=8,08, 1,26 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,54-7,64 (м, 2H), 7,67 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,91-8,01 (м, 2H), 8,36 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,77 (с, 1H).

Пример 1.68. Получение дополнительных соединений по изобретению

Следующие соединения были получены с использованием способов, аналогичных описанным в приведенных выше примерах, из соответствующего(их) промежуточного(ых) продукта(ов), полученного(ых) с использованием коммерческих источников, или синтезированного(ых), как описано выше, или в соответствии с литературным составом. Конкретный(е) способ(ы), используемый(е) для получения соединений и ЖХМС [M+H]⁺ для каждого соединения, приведены ниже:

Следующие данные ЯМР относятся к выбранным соединениям, указанным выше:

Соединение 2: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,37 (с, 9H), 1,47-1,81 (м, 5H), 1,84-2,01 (м, 1H), 2,42-2,48 (м, 1H), 2,57-2,76 (м, 3H), 2,92-3,01 (м, 1H), 3,27-3,39 (м, 3H), 3,43-3,50 (м, 1H), 3,51-3,59 (м, 1H), 3,63-3,74 (м, 1H), 4,32-4,54 (м, 1H), 7,66-7,80 (м, 3H), 8,08 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H).

Соединение 6: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 0,98 (т, J=7,33 Гц, 3H), 1,59-1,72 (м, 3H), 1,76-1,95 (м, 4H), 2,28 (дд, J=12,63, 7,33 Гц, 1H), 2,71-2,89 (м, 2H), 3,06-3,19 (м, 3H), 3,26 (т, J=9,98 Гц, 1H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,79-3,89 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,03-4,12 (м, 2H), 4,23 (д, J=4,80 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,48-7,60 (м, 2H), 7,62-7,74 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,08 (д, J=6,57 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H).

Соединение 7: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 0,09-0,17 (м, 2H), 0,46-0,55 (м, 2H), 0,86-0,99 (м, 1H), 1,60-1,71 (м, 1H), 1,75-1,94 (м, 4H), 2,28 (дд, J=13,77, 7,96 Гц, 1H), 2,73-2,90 (м, 2H), 3,06-3,18 (м, 3H), 3,22-3,30 (м, 1H), 3,49 (т, J=11,49 Гц, 2H), 3,78-3,88 (м, 1H), 3,92-4,03 (м, 2H), 4,08 (д, J=4,29 Гц, 2H), 4,22 (дд, J=8,46, 3,41 Гц, 1H), 7,30 (т, J=3,16 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,61-7,74 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,33 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H).

Соединение 8: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,23 (д, J=6,57 Гц, 6H), 1,66 (м, 1H), 1,75-1,95 (м, 4H), 2,28 (дд, J=12,76, 7,71 Гц, 1H), 2,72-2,90 (м, 2H), 3,05-3,18 (м, 1H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,48 (т, J=12,38 Гц, 2H), 3,78-3,88 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,08 (д, J=4,80 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=8,97, 3,66 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,56 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,61-7,73 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,34 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H).

Соединение 9: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,67 (тд, J=10,74, 4,17 Гц, 1H), 1,76-1,92 (м, 4H), 2,28 (ддд, J=13,58, 8,15, 2,53 Гц, 1H), 2,49-2,64 (м, 2H), 2,73-2,90 (м, 2H), 3,12 (дт, J=12,82, 9,51 Гц, 1H), 3,22-3,30 (м, 1H), 3,42-3,54 (м, 4H), 3,80-3,88 (м, 1H), 3,92-4,03 (м, 2H), 4,10 (д, J=4,80 Гц, 2H), 4,19-4,27 (м, 1H), 7,33 (ддд, J=7,39, 2,34, 2,15 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,53-7,62 (м, 2H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 11: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 0,86 (дд, J=6,57, 1,01 Гц, 6H), 1,46-1,55 (м, 2H), 1,56-1,70 (м, 2H), 1,76-1,92 (м, 4H), 2,28 (ддд, J=13,64, 8,08, 2,53 Гц, 1H), 2,73-2,89 (м, 2H), 3,07-3,15 (м, 1H), 3,15-3,22 (м, 2H), 3,25 (дт, J=12,82, 2,81 Гц, 1H), 3,49 (т, J=12,76 Гц, 2H), 3,80-3,88 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,04-4,12 (м, 2H), 4,19-4,27 (м, 1H), 7,29 (ддд, J=8,08, 2,53, 1,26 Гц, 1H), 7,42-7,48 (м, 1H), 7,54 (ддд, J=15,28, 7,83, 7,71 Гц, 2H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,84 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 12: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,59-1,70 (м, 1H), 1,71-1,93 (м, 4H), 2,14-2,32 (м, 1H), 2,32-2,53 (м, 1H), 2,73-2,88 (м, 2H), 2,88-3,03 (м, 1H), 3,08-3,26 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 1H), 3,43-3,55 (м, 2H), 3,75-3,85 (м, 1H), 3,87-4,04 (м, 2H), 7,14-7,57 (м, 4H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H).

Соединение 13: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,61-1,74 (м, 1H), 1,74-1,95 (м, 8H), 1,96-2,06 (м, 2H), 2,29 (дд, J=13,64, 8,08 Гц, 1H), 2,56-2,68 (м, 1H), 2,74-2,89 (м, 2H), 3,07-3,18 (м, 1H), 3,25 (дд, J=12,88, 3,03 Гц, 1H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,93-4,02 (м, 2H), 4,08 (дд, J=4,93, 2,40 Гц, 2H), 4,18-4,27 (м, 1H), 7,29 (ддд, J=8,08, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 7,42 (т, J=2,52 Гц, 1H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,54 (т, J=8,08 Гц, 1H), 7,68 (кв.д, J=7,96, 7,71 Гц, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08

(д, J=8,84 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,26 Гц, 1H).

Соединение 14: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68 (тд, J=10,99, 4,17 Гц, 1H), 1,76-1,95 (м, 6H), 2,23-2,38 (м, 3H), 2,74-2,89 (м, 2H), 3,07-3,17 (м, 1H), 3,21-3,30 (м, 2H), 3,49 (т, J=12,88 Гц, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,04-4,12 (м, 2H), 4,19-4,27 (м, 1H), 7,32 (ддд, J=8,08, 2,53, 1,26 Гц, 1H), 7,46 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,56 (дт, J=15, 66, 7,83 Гц, 2H), 7,68 (кв.д, J=8,25, 8,08 Гц, 2H), 7,77 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 16: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,08 (кв, J=12,29 Гц, 2H), 1,14-1,31 (м, 3H), 1,57-1,72 (м, 4H), 1,75-1,93 (м, 7H), 2,29 (ддд, J=13,77, 7,96, 2,02 Гц, 1H), 2,73-2,90 (м, 2H), 3,09 (дд, J=5,94, 1,89 Гц, 2H), 3,14 (т, J=9,22 Гц, 1H), 3,22-3,30 (м, 1H), 3,42-3,57 (м, 2H), 3,78-3,88 (м, 1H), 3,93-4,02 (м, 2H), 4,04-4,12 (м, 2H), 4,18-4,27 (м, 1H), 7,29 (ддд, J=7,89, 2,59, 1,39 Гц, 1H), 7,45 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,55 (т, J=7,56 Гц, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,84 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 17: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,16 (дддд, J=11,81, 7,83, 7,64, 3,79 Гц, 1H), 1,52-1,70 (м, 2H), 1,77-1,95 (м, 5H), 2,28 (ддд, J=13,64, 8,21, 2,40 Гц, 1H), 2,73-2,89 (м, 2H), 3,12 (дт, J=12,82, 9,51 Гц, 1H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,33-3,43 (м, 2H), 3,49 (т, J=12,63 Гц, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,04-4,13 (м, 2H), 4,19-4,27 (м, 1H), 7,32 (дт, J=7,33, 2,27 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,52-7,60 (м, 2H), 7,68 (кв.д, J=8,25, 8,08 Гц, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,26 Гц, 1H).

Соединение 18: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68 (тд, J=10,99, 4,17 Гц, 1H), 1,76-2,08 (м, 6H), 2,11-2,22 (м, 2H), 2,29 (ддд, J=13,77, 8,08, 2,15 Гц, 1H), 2,40-2,53 (м, 2H), 2,73-2,89 (м, 2H), 3,06-3,17 (м, 1H), 3,26 (ддд, J=12,82, 9,66, 3,03 Гц, 1H), 3,44-3,56 (м, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,92-4,03 (м, 3H), 4,03-4,11 (м, 2H), 4,17-4,27 (м, 1H), 7,28 (дд, J=6,57, 1,77 Гц, 1H), 7,40 (т, J=2,77 Гц, 1H), 7,47 (ддд, J=7,71, 1,26, 1,14 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 19: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,56-1,76 (м, 5H), 1,76-1,92 (м, 6H), 1,92-2,03 (м, 2H), 2,28 (ддд, J=13,58, 8,15, 2,27 Гц, 1H), 2,74-2,89 (м, 2H), 3,07-3,17 (м, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,43-3,56 (м, 2H), 3,67 (д.кв, J=8,65, 7,14 Гц, 1H), 3,80-3,88 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,04-4,12 (м, 2H), 4,22 (секстет, J=3,79 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=8,02, 2,59, 1,01 Гц, 1H), 7,44 (т, J=2,53 Гц, 1H), 7,53 (ддд, J=16,42, 8,08, 7,83 Гц, 2H), 7,63-7,74 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,84 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 20: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,66 (дд, J=10,86, 4,29 Гц, 1H), 1,75-1,92 (м, 4H), 2,28 (ддд, J=13,83, 8,15, 1,77 Гц, 1H), 2,74-2,89 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 1H), 3,22 (ддд, J=12,69, 9,54, 3,03 Гц, 1H), 3,45-3,56 (м, 2H), 3,82 (тд, J=8,97, 3,03 Гц, 1H), 3,90-4,02 (м, 4H), 4,17 (тд, J=9,09, 5,56 Гц, 1H), 4,48 (д, J=1,26 Гц, 2H), 7,09-7,15 (м, 3H), 7,24 (т, J=7,45 Гц, 3H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,45 (т, J=8,08 Гц, 1H), 7,63-7,74 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,84 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 21: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68 (тд, J=10,74, 3,92 Гц, 1H), 1,75-1,92 (м, 4H), 2,24-2,34 (м, 1H), 2,73-2,88 (м, 2H), 3,06-3,16 (м, 1H), 3,21-3,29 (м, 1H), 3,44-3,56 (м, 2H), 3,84 (дд, J=8,21, 6,19 Гц, 1H), 3,93-4,03 (м, 2H), 4,09 (д, J=5,05 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=8,72, 3,92 Гц, 1H), 4,37 (д, J=7,58 Гц, 4H), 4,53 (кв, J=7,24 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,59 (дт, J=15,16, 7,58 Гц, 2H), 7,64-7,74 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,84 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H).

Соединение 22: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68 (тд, J=11,12, 4,29 Гц, 1H), 1,76-1,93 (м, 4H), 2,25-2,33 (м, 1H), 2,73-2,87 (м, 2H), 3,08-3,17 (м, 1H), 3,22-3,28 (м, 1H), 3,35-3,43 (м, 3H), 3,46-3,53 (м, 3H), 3,58 (тд, J=6,76, 1,64 Гц, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,94-4,02 (м, 2H), 4,10 (д, J=5, 05 Гц, 2H), 4,19-4,27 (м, 1H), 7,37 (д, J=9,35 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,58-7,64 (м, 2H), 7,64-7,74 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,09 (д, J=9, 09 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,01 Гц, 1H).

Соединение 23: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,67 (тд, J=10,74, 4,17 Гц, 1H), 1,76-1,92 (м, 4H), 2,28 (дд, J=13,89, 8,34 Гц, 1H), 2,72-2,89 (м, 2H), 3,05-3,14 (м, 4H), 3,28 (дд, J=12,76, 3,16 Гц, 1H), 3,43-3,55 (м, 2H), 3,77-3,88 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,08 (дд, J=4,93, 1,64 Гц, 2H), 4,23 (дддд, J=9,60, 4,99, 4,86, 3,03 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=6,57, 2,78 Гц, 1H), 7,49 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,62-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08 (д, J=9,09 Гц, 2H), 8,37 (д, J=1,26 Гц, 1H).

Соединение 24: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68 (тд, J=10,86, 4,29 Гц, 1H), 1,76-1,95 (м, 4H), 2,28 (ддд, J=13,71, 8,15, 2,40 Гц, 1H), 2,74-2,90 (м, 2H), 3,12 (дт, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,26 (ддд, J=12,88, 9,98, 3,16 Гц, 1H), 3,49 (т, J=12,51 Гц, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,08 (д, J=5,05 Гц, 2H), 4,19-4,26 (м, 1H), 4,66-4,75 (м, 1H), 4,76-4,89 (м, 4H), 7,32 (ддд, J=8,08, 2,65, 1,14 Гц, 1H), 7,46 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,51 (дт, J=8, 1,26 Гц, 1H), 7,56 (т, J=2,83 Гц, 1H), 7,68 (кв.д, J=8,25, 8,08 Гц, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,26 Гц, 1H).

Соединение 25: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 0,97 (т, J=7,45 Гц, 3H), 1,22 (д, J=6,82 Гц, 3H), 1,35-1,48 (м, 1H), 1,67 (тд, J=10,86, 3,79 Гц, 1H), 1,76-1,98 (м, 5H), 2,22-2,33 (м, 1H), 2,72-2,89 (м, 2H), 3,12 (ддд, J=12,51, 9,60, 9,47 Гц, 2H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,49 (т, J=12,76 Гц, 1H), 3,78-3,89 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,08 (д, J=4,29 Гц, 2H), 4,18-4,27 (м, 1H), 7,30 (дд, J=8,21, 1,64 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,21 Гц,

1H), 7,55 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,59, 1,52 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,84 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H).

Соединение 26: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,20 (т, J=7,33 Гц, 3H), 1,68 (дт, J=10,99, 4,42 Гц, 1H), 1,75-1,97 (м, 4H), 2,28 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,73-2,89 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 1H), 3,20 (кв, J=7,33 Гц, 2H), 3,24-3,29 (м, 2H), 3,34-3,37 (м, 1H), 3,44-3,56 (м, 2H), 3,79-3,85 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,08 (дд, J=5,05, 1,52 Гц, 2H), 4,18-4,26 (м, 1H), 7,30 (ддд, J=8,08, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 7,44 (т, J=2,27 Гц, 1H), 7,50 (дт, J=8,21, 1,39 Гц, 1H), 7,55 (т, J=8,08 Гц, 1H), 7,64-7,74 (м, 2H), 7,78 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,84 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 27: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,20 (т, J=7,45 Гц, 3H), 1,68 (тд, J=10,99, 4,17 Гц, 1H), 1,75-1,97 (м, 4H), 2,29 (дд, J=13,64, 8,08 Гц, 1H), 2,81 (д.кв, J=14,43, 11,27 Гц, 2H), 3,07-3,16 (м, 1H), 3,16-3,28 (м, 3H), 3,44-3,54 (м, 2H), 3,56-3,77 (м, 1H), 3,80-3,88 (м, 1H), 3,91-4,02 (м, 2H), 4,08 (дд, J=5,18, 1,64 Гц, 2H), 4,17-4,26 (м, 1H), 7,30 (ддд, J=8,08, 2,65, 1,14 Гц, 1H), 7,44 (т, J=2,53 Гц, 1H), 7,50 (дт, J=8,08, 1,39 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,63-7,74 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,06-8,11 (м, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 29: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,60-1,69 (м, 1H), 1,77-1,91 (м, 8H), 2,31 (ддд, J=13,71, 8,27, 2,27 Гц, 1H), 2,63-2,77 (м, 2H), 2,85 (ушир.с, 4H), 3,11 (с, 3H), 3,12-3,19 (м, 1H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,33-3,44 (м, 2H), 3,88 (тд, J=8,72, 3,03 Гц, 1H), 3,95-4,07 (м, 2H), 4,07-4,17 (м, 2H), 4,25 (тд, J=9,22, 3,41 Гц, 1H), 7,25-7,33 (м, 2H), 7,42-7,46 (м, 2H), 7,51 (т, J=1,77 Гц, 1H), 7,53-7,60 (м, 2H).

Соединение 30: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,59-1,71 (м, 1H), 1,77-1,91 (м, 4H), 2,33 (ддд, J=7,83, 6,06, 2,27 Гц, 1H), 3,01-3,20 (м, 6H), 3,28 (дд, J=9,22, 3,16 Гц, 1H), 3,67 (т, J=13,52 Гц, 2H), 3,89 (тд, J=8,08, 6,06 Гц, 1H), 3,96-4,15 (м, 4H), 4,25 (дт, J=9,09, 3,79 Гц, 1H), 7,30 (тд, J=4,67, 2,53 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,77 (д, J=7,33 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,58 Гц, 1H).

Соединение 31: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,68 (тд, J=12,63, 4,80 Гц, 1H), 1,79-1,98 (м, 5H), 2,26-2,37 (м, 1H), 2,66-2,83 (м, 2H), 3,09-3,20 (м, 4H), 3,27 (ушир.с, 1H), 3,40-3,52 (м, 2H), 3,89 (тд, J=8,65, 2,40 Гц, 1H), 3,97-4,08 (м, 2H), 4,08-4,15 (м, 2H), 4,25 (ушир.с, 1H), 7,26-7,35 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,57 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,61 (т, J=7,83 Гц, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 7,77 (т, J=1,77 Гц, 1H).

Соединение 32: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,65 (тд, J=10,74, 3,92 Гц, 1H), 1,76-1,90 (м, 4H), 2,30 (ддд, J=13,52, 8,21, 2,27 Гц, 1H), 2,66-2,83 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 3,12-3,20 (м, 1H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,34-3,40 (м, 2H), 3,90 (тд, J=9,22, 3,79 Гц, 1H), 3,96-4,08 (м, 2H), 4,08-4,15 (м, 2H), 4,26 (дт, J=9,35, 3,28 Гц, 1H), 4,32 (т, J=4,55 Гц, 2H), 6,84 (д, J=8,34 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,27 Гц, 1H), 6,97-7,01 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,50 (т, J=1,26 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,05 Гц, 2H).

Соединение 33: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,60-1,71 (м, 1H), 1,75-1,92 (м, 4H), 2,29 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,74-2,89 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,15 (д, J=9,85 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=12,76, 3,16 Гц, 1H), 3,42-3,56 (м, 2H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,93-4,01 (м, 2H), 4,04-4,13 (м, 2H), 4,18-4,26 (м, 1H), 7,24-7,31 (м, 1H), 7,49 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,51-7,58 (м, 2H), 7,63-7,73 (м, 2H), 7,77 (дд, J=8,72, 1,89 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,38 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 34: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,61-1,71 (м, 1H), 1,78-1,96 (м, 4H), 2,29 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,81 (qt, J=12,25, 3,03 Гц, 2H), 3,05-3,15 (м, 1H), 3,24-3,27 (м, 1H), 3,34-3,37 (м, 1H), 3,40 (т, J=6,32 Гц, 2H), 3,45-3,55 (м, 2H), 3,85 (т, J=6,19 Гц, 3H), 3,93-4,03 (м, 2H), 4,09 (дд, J=4,93, 2,40 Гц, 2H), 4,18-4,26 (м, 1H), 7,29 (ддд, J=6,25, 2,97, 2,65 Гц, 1H), 7,47 (т, J=1,26 Гц, 1H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,62-7,74 (м, 2H), 7,78 (дд, J=8,59, 1,77 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,83 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,84 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H).

Соединение 36: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,50 (т, J=7,33 Гц, 3H), 1,68 (дд, J=11,24, 4,17 Гц, 1H), 1,77-1,95 (м, 4H), 2,31 (ддд, J=7,96, 6,32, 5,94 Гц, 1H), 2,69-2,86 (м, 2H), 3,08-3,19 (м, 4H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,40-3,53 (м, 2H), 3,87 (тд, J=8,46, 5,94 Гц, 1H), 3,95-4,06 (м, 2H), 4,10 (дд, J=4,93, 2,40 Гц, 2H), 4,24 (кв, J=7,33 Гц, 3H), 7,30 (тд, J=4,61, 2,65 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,83-7,94 (м, 3H), 8,14 (с, 1H).

Соединение 37: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,68 (тд, J=10,99, 4,17 Гц, 1H), 1,78-1,95 (м, 4H), 2,31 (ддд, J=13,77, 8,21, 1,77 Гц, 1H), 2,70-2,87 (м, 2H), 3,08-3,19 (м, 4H), 3,27 (ддд, J=9,98, 3,03, 2,91 Гц, 1H), 3,40-3,53 (м, 2H), 3,87 (тд, J=8,46, 5,94 Гц, 1H), 3,94-4,05 (м, 2H), 4,10 (дд, J=5,05, 2,27 Гц, 2H), 4,20-4,29 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,50 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,61 (д, J=5,31 Гц, 2H), 7,86-7,94 (м, 2H), 8,07 (с, 2H).

Соединение 38: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 0,94 (т, J=7,33 Гц, 3H), 1,68 (тд, J=10,99, 4,17 Гц, 1H), 1,78-1,97 (м, 6H), 2,31 (ддд, J=13,77, 8,21, 1,77 Гц, 1H), 2,70-2,86 (м, 2H), 3,08-3,18 (м, 4H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,38-3,53 (м, 2H), 3,87 (тд, J=8,46, 5,94 Гц, 1H), 3,94-4,06 (м, 2H), 4,08-4,12 (м, 2H), 4,15 (т, J=6,95 Гц, 2H), 4,24 (дт, J=9,09, 3,54 Гц, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,50 (т, J=1,52 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,31 Гц, 2H), 7,59-7,62 (м, 2H), 7,84-7,93 (м, 3H), 8,14 (с, 1H).

Соединение 39: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 1,05-1,11 (м, 2H), 1,11-1,18 (м, 2H), 1,68 (тд, J=10,99, 4,42 Гц, 1H), 1,77-1,96 (м, 4H), 2,31 (дд, J=13,52, 7,96 Гц, 1H), 2,69-2,86 (м, 2H), 3,08-3,19 (м, 4H), 3,24-3,29 (м, 2H), 3,39-3,52 (м, 2H), 3,66-3,76 (м, 1H), 3,83-3,92 (м, 1H), 3,94-4,05 (м, 2H), 4,10 (дд, J=4,80, 2,53 Гц, 2H), 4,19-4,27 (м, 1H), 4,54 (ушир.с, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,50 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,84-7,94 (м, 3H), 8,18 (с, 1H).

Соединение 40: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68 (тд, $J=10,86$, 4,04 Гц, 1H), 1,78-1,95 (м, 4H), 2,31 (ддд, $J=13,77$, 8,21, 1,77 Гц, 1H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,09-3,18 (м, 4H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,46 (т, $J=12,76$ Гц, 2H), 3,87 (тд, $J=8,72$, 3,03 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,97-4,05 (м, 2H), 4,06-4,14 (м, 2H), 4,24 (дт, $J=9,09$, 3,54 Гц, 1H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,50 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=5,31$ Гц, 2H), 7,58-7,62 (м, 2H), 7,82-7,91 (м, 3H), 8,09 (с, 1H).

Соединение 41: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,69 (тд, $J=11,12$, 4,04 Гц, 1H), 1,77-1,97 (м, 4H), 2,32 (ддд, $J=13,71$, 8,27, 2,27 Гц, 1H), 2,78 (кв.д, $J=11,94$, 2,91 Гц, 2H), 3,09-3,19 (м, 4H), 3,25-3,29 (м, 1H), 3,43-3,55 (м, 2H), 3,88 (тд, $J=8,59$, 5,81 Гц, 1H), 3,96-4,06 (м, 2H), 4,10 (дд, $J=4,93$, 2,40 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,22-4,29 (м, 1H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,49 (т, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,34$ Гц, 2H), 7,69-7,82 (м, 4H), 7,93-8,01 (м, 2H).

Соединение 42: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,69 (тд, $J=11,24$, 4,42 Гц, 1H), 1,79-1,98 (м, 4H), 2,32 (ддд, $J=13,77$, 8,21, 1,77 Гц, 1H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,09-3,19 (м, 4H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,44-3,56 (м, 2H), 3,87 (тд, $J=8,46$, 5,94 Гц, 1H), 3,95-4,05 (м, 2H), 4,10 (дд, $J=4,93$, 2,40 Гц, 2H), 4,19-4,28 (м, 1H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,50 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 7,75 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,81-7,89 (м, 3H), 7,98-8,06 (м, 4H).

Соединение 44: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,63-1,74 (м, 1H), 1,80-1,99 (м, 4H), 2,33 (ддд, $J=7,26$, 5,46, 1,77 Гц, 5H), 2,70-2,85 (м, 4H), 3,08-3,20 (м, 2H), 3,24-3,30 (м, 2H), 3,50-3,61 (м, 1H), 3,82-3,91 (м, 1H), 3,96-4,06 (м, 2H), 4,06-4,15 (м, 2H), 4,19-4,28 (м, 1H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,49 (т, $J=1,01$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=5,31$ Гц, 2H), 7,86 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,99 (дт, $J=8,08$, 1,26, 1,01 Гц, 1H), 8,04 (д, $J=5,81$ Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,19 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,22 (т, $J=1,64$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=6,06$ Гц, 1H).

Соединение 45: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,62-1,73 (м, 1H), 1,78-1,97 (м, 4H), 2,31 (ддд, $J=13,77$, 8,21, 2,02 Гц, 1H), 2,73-2,89 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,12-3,18 (м, 1H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,42-3,58 (м, 2H), 3,83-3,90 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 2H), 4,06-4,13 (м, 2H), 4,19-4,27 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,46-7,51 (м, 2H), 7,54-7,58 (м, 2H), 7,76 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,87 (дт, $J=7,83$, 1,39 Гц, 1H), 7,96-8,04 (м, 2H), 8,27 (дт, $J=7,83$, 1,39 Гц, 1H), 8,39 (т, $J=1,64$ Гц, 1H), 8,70 (дт, $J=4,86$, 1,36 Гц, 1H).

Соединение 46: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,61-1,72 (м, 1H), 1,79-1,96 (м, 4H), 2,33 (ддд, $J=13,89$, 8,34, 2,02 Гц, 1H), 2,69-2,84 (м, 2H), 3,09-3,20 (м, 4H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,44-3,60 (м, 2H), 3,84-3,94 (м, 1H), 3,98-4,08 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=4,93$, 2,40 Гц, 2H), 4,21-4,29 (м, 1H), 7,25-7,34 (м, 1H), 7,50 (т, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 7,68 (дд, $J=8,08$, 4,80 Гц, 1H), 8,21 (дд, $J=8,21$, 1,89 Гц, 1H), 8,85 (ушир.с, 1H), 8,94 (ушир.с, 1H).

Соединение 47: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,59-1,70 (м, 1H), 1,77-1,94 (м, 4H), 2,30 (ддд, $J=13,77$, 8,21, 2,27 Гц, 1H), 2,66-2,81 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,16 (т, $J=9,47$ Гц, 1H), 3,28 (дд, $J=9,47$, 3,16 Гц, 1H), 3,43 (т, $J=12,63$ Гц, 2H), 3,88 (тд, $J=8,72$, 5,94 Гц, 1H), 3,95-4,06 (м, 2H), 4,10 (дд, $J=4,93$, 1,89 Гц, 2H), 4,25 (дт, $J=9,09$, 3,54 Гц, 1H), 7,25-7,34 (м, 1H), 7,50 (т, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 7,59-7,64 (м, 2H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,74-7,81 (м, 2H).

Соединение 48: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,58-1,70 (м, 1H), 1,77-1,94 (м, 4H), 2,31 (ддд, $J=13,83$, 8,27, 2,15 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,67-2,79 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,16 (т, $J=9,47$ Гц, 1H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,42 (т, $J=12,76$ Гц, 2H), 3,88 (тд, $J=8,59$, 6,06 Гц, 1H), 3,94-4,07 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=4,93$, 2,15 Гц, 2H), 4,25 (дт, $J=9,22$, 3,41 Гц, 1H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,45-7,52 (м, 3H), 7,53-7,63 (м, 4H).

Соединение 49: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,59-1,71 (м, 1H), 1,78-1,94 (м, 4H), 2,31 (ддд, $J=13,83$, 8,27, 2,15 Гц, 1H), 2,68-2,84 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,16 (т, $J=9,47$ Гц, 1H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,43 (т, $J=13,01$ Гц, 2H), 3,84-3,93 (м, 4H), 3,96-4,07 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=4,93$, 2,15 Гц, 2H), 4,21-4,29 (м, 1H), 7,21-7,36 (м, 4H), 7,49-7,60 (м, 4H).

Соединение 50: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,62-1,71 (м, 1H), 1,78-1,96 (м, 4H), 2,32 (ддд, $J=13,83$, 8,27, 1,89 Гц, 1H), 2,67-2,82 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,16 (т, $J=9,22$ Гц, 1H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,44-3,58 (м, 2H), 3,84-3,92 (м, 1H), 3,96-4,07 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=4,93$, 2,40 Гц, 2H), 4,25 (дт, $J=8,84$, 3,54 Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,50 (т, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,85 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,98-8,04 (м, 2H), 8,06 (д, $J=7,83$ Гц, 1H).

Соединение 51: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,65-1,76 (м, 1H), 1,82-2,00 (м, 4H), 2,34 (ддд, $J=13,64$, 8,21, 2,15 Гц, 1H), 2,81-2,97 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,17 (т, $J=9,60$ Гц, 1H), 3,26-3,30 (м, 1H), 3,47 (т, $J=12,63$ Гц, 2H), 3,91 (тд, $J=9,16$, 3,92 Гц, 1H), 3,98-4,14 (м, 4H), 4,25 (дт, $J=9,22$, 3,41 Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,37-7,52 (м, 5H), 7,54-7,56 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H).

Соединение 52: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,62-1,72 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 4H), 2,31-2,41 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,87-3,03 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,18 (ддд, $J=12,38$, 9,35, 9,09 Гц, 1H), 3,32-3,37 (м, 1H), 3,41-3,52 (м, 2H), 3,91-3,99 (м, 1H), 4,00-4,17 (м, 4H), 4,23-4,32 (м, 1H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,51 (т, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,54-7,60 (м, 2H).

Соединение 53: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,61-1,71 (м, 1H), 1,78-1,95 (м, 4H), 2,32 (ддд, $J=13,83$, 8,27, 2,15 Гц, 1H), 2,66-2,81 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,17 (т, $J=9,60$ Гц, 1H), 3,26-3,30 (м, 1H), 3,41 (т, $J=12,76$ Гц, 2H), 3,89 (тд, $J=8,34$, 5,81 Гц, 1H), 3,97-4,08 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=4,93$, 2,40 Гц, 2H), 4,20-4,31 (м, 1H), 4,70 (с, 2H), 7,13 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,37 (дд, $J=8,46$, 2,15 Гц, 1H), 7,50 (т, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,53-7,60 (м, 2H).

Соединение 54: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,58-1,71 (м, 1H), 1,77-1,95 (м, 4H), 2,32 (ддд, $J=13,77$, 8,34, 2,15 Гц, 1H), 2,69-2,84 (м, 2H), 3,11 (с, 3H), 3,17 (т, $J=9,35$ Гц, 1H), 3,25-3,30 (м, 1H), 3,39-3,53 (м, 2H), 3,89 (тд, $J=8,46$, 5,94 Гц, 1H), 3,96-4,08 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=4,93$, 2,15 Гц, 2H), 4,25 (дт, $J=9,09$, 3,28 Гц, 1H), 7,26-7,34 (м, 1H), 7,40-7,48 (м, 1H), 7,49-7,54 (м, 2H), 7,57 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 7,59-7,69 (м, 2H).

Соединение 55: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,60-1,72 (м, 1H), 1,79-1,95 (м, 4H), 2,32 (ддд, $J=13,77$, 8,34, 2,15 Гц, 1H), 2,69-2,85 (м, 2H), 3,12 (с, 3H), 3,17 (т, $J=9,47$ Гц, 1H), 3,26-3,30 (м, 1H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,89 (тд, $J=8,46$, 5,94 Гц, 1H), 3,96-4,07 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=5,05$, 2,27 Гц, 2H), 4,26 (дт, $J=9,09$, 3,54 Гц, 1H), 7,25-7,34 (м, 1H), 7,50 (т, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=5,05$ Гц, 2H), 7,81 (т, $J=7,71$ Гц, 1H), 8,05 (дддд, $J=11,05$, 7,96, 1,33, 1,14 Гц, 2H), 8,15 (т, $J=1,52$ Гц, 1H).

Соединение 63: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,71 (тд, $J=11,24$, 4,17 Гц, 1H), 1,80-2,00 (м, 4H), 2,34 (ддд, $J=13,39$, 7,96, 1,64 Гц, 1H), 2,70-2,89 (м, 2H), 3,07-3,20 (м, 4H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,50-3,61 (м, 2H), 3,83-3,93 (м, 1H), 3,98-4,08 (м, 2H), 4,11 (дд, $J=4,93$, 1,89 Гц, 2H), 4,26 (ушир.с, 1H), 7,23-7,37 (м, 1H), 7,50 (д, $J=1,26$ Гц, 1H), 7,53-7,60 (м, 2H), 7,87 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,18-8,28 (м, 2H), 8,92 (ушир.с, 1H), 8,98 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 9,29 (ушир.с, 1H).

Соединение 106: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,30 (с, 6H), 1,56 (дд, $J=13,01$, 5,18 Гц, 1H), 1,72 (дд, $J=7,58$, 4,04 Гц, 2H), 1,81-1,89 (м, 2H), 2,00 (дд, $J=13,14$, 7,33 Гц, 1H), 2,67-2,75 (м, 1H), 2,76-2,88 (м, 3H), 3,40 (дд, $J=7,07$, 5,56 Гц, 1H), 3,52 (дд, $J=9,22$, 4,93 Гц, 1H), 3,56-3,65 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,82 (дд, $J=9,22$, 5,68 Гц, 1H), 3,97-4,04 (м, 3H), 5,30 (с, 2H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,66-7,73 (м, 1H), 7,90 (ддд, $J=8,53$, 7,01, 1,39 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J=2,27$ Гц, 1H).

Соединение 107: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,56 (дд, $J=13,01$, 5,18 Гц, 1H), 1,69-1,76 (м, 2H), 1,81-1,89 (м, 2H), 1,94-2,07 (м, 6H), 2,64-2,76 (м, 3H), 2,76-2,87 (м, 3H), 3,35-3,44 (м, 1H), 3,52 (дд, $J=9,09$, 4,80 Гц, 1H), 3,57-3,65 (м, 2H), 3,78-3,86 (м, 3H), 3,96-4,04 (м, 3H), 7,15-7,22 (м, 1H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,43-7,51 (м, 2H), 7,65-7,73 (м, 1H), 7,90 (ддд, $J=8,53$, 7,01, 1,39 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J=2,27$ Гц, 1H).

Соединение 108: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,29 (с, 6H), 1,31-1,37 (м, 1H), 1,55-1,64 (м, 2H), 1,68-1,76 (м, 2H), 1,76-1,81 (м, 2H), 1,90 (дд, $J=12,88$, 7,58 Гц, 1H), 2,61-2,69 (м, 2H), 2,70-2,78 (м, 2H), 2,82-2,96 (м, 2H), 3,33-3,43 (м, 1H), 3,60-3,70 (м, 2H), 3,75-3,83 (м, 1H), 3,99 (ушир.с, 4H), 4,55 (с, 1H), 7,25 (ддд, $J=8,08$, 2,53, 1,26 Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,40-7,45 (м, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,74-7,82 (м, 1H), 7,98 (ддд, $J=8,53$, 7,01, 1,39 Гц, 1H), 8,17 (д, $J=9,60$ Гц, 2H), 8,82 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 9,12 (д, $J=2,27$ Гц, 1H).

Соединение 109: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,28 (с, 6H), 1,61-1,71 (м, 1H), 1,77-1,95 (м, 4H), 2,30 (дд, $J=13,77$, 7,96 Гц, 1H), 2,75-2,90 (м, 2H), 3,14 (дд, $J=12,63$, 9,60 Гц, 1H), 3,22-3,29 (м, 1H), 3,46-3,58 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,81-3,90 (м, 1H), 3,92-4,02 (м, 2H), 4,04-4,12 (м, 2H), 4,20-4,28 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,54 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=8,34$, 4,29 Гц, 1H), 8,09 (дд, $J=8,84$, 2,02 Гц, 1H), 8,25 (д, $J=9,09$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=7,33$ Гц, 1H), 9,07 (ушир.с, 1H).

Соединение 110: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,61-1,71 (м, 1H), 1,77-1,91 (м, 4H), 1,92-2,02 (м, 2H), 2,05-2,15 (м, 2H), 2,30 (дд, $J=13,77$, 7,96 Гц, 1H), 2,60-2,74 (м, 2H), 2,76-2,91 (м, 2H), 3,14 (дд, $J=12,76$, 9,73 Гц, 1H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,46-3,60 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,82-3,90 (м, 1H), 3,94-4,02 (м, 2H), 4,03-4,11 (м, 2H), 4,19-4,28 (м, 1H), 7,23-7,31 (м, 1H), 7,39-7,43 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 1H), 7,74 (дд, $J=8,34$, 4,29 Гц, 1H), 8,10 (дд, $J=8,84$, 2,02 Гц, 1H), 8,25 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 8,65 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 9,07 (дд, $J=4,29$, 1,26 Гц, 1H).

Соединение 120: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,62-1,73 (м, 1H), 1,81-1,97 (м, 4H), 2,32 (дд, $J=13,64$, 8,08 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,73-2,88 (м, 2H), 3,14 (дд, $J=12,76$, 9,47 Гц, 1H), 3,41 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,45-3,55 (м, 2H), 3,82-3,90 (м, 3H), 3,96-4,06 (м, 2H), 4,07-4,15 (м, 2H), 4,21-4,30 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,52-7,61 (м, 3H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,83-7,88 (м, 1H), 7,90-7,96 (м, 2H), 8,04 (д, $J=7,07$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=4,29$ Гц, 1H).

Соединение 125: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,69 (дд, $J=11,12$, 4,29 Гц, 1H), 1,79-1,95 (м, 4H), 2,29 (дд, $J=13,64$, 8,34 Гц, 1H), 2,73-2,89 (м, 2H), 3,09 (дд, $J=12,63$, 9,60 Гц, 1H), 3,26 (дд, $J=12,76$, 2,91 Гц, 1H), 3,40 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,45-3,56 (м, 2H), 3,84 (т, $J=6,32$ Гц, 3H), 3,92-3,99 (м, 1H), 3,99-4,04 (м, 1H), 4,06-4,12 (м, 2H), 4,18-4,26 (м, 1H), 7,26-7,33 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 2H), 7,78 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,81 (д, $J=7,07$ Гц, 1H), 7,87-7,91 (м, 1H), 8,15 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 8,21-8,26 (м, 1H), 8,39-8,44 (м, 1H), 8,49-8,52 (м, 1H).

Соединение 126: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,58-1,70 (м, 2H), 1,72-1,78 (м, 2H), 1,80-1,86 (м, 2H), 2,09 (дд, $J=13,14$, 7,83 Гц, 1H), 2,72-2,91 (м, 4H), 3,37-3,46 (м, 4H), 3,53 (квин, $J=5,81$ Гц, 1H), 3,60 (дд, $J=9,22$, 5,43 Гц, 1H), 3,85 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,91 (дд, $J=9,35$, 6,06 Гц, 1H), 3,98-4,12 (м, 3H), 7,28 (ддд, $J=5,18$, 2,53, 2,40 Гц, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,67 (дд, $J=6,82$, 5,05 Гц, 1H), 7,79 (т, $J=7,71$ Гц, 1H), 7,88-7,92 (м, 1H), 7,95-8,00 (м, 1H), 8,04 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J=5,05$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=2,78$ Гц, 1H).

Соединение 127: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,61-1,69 (м, 2H), 1,72-1,79 (м, 1H), 1,81-1,86 (м, 2H), 2,12 (дд, $J=13,26$, 7,71 Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,77-2,88 (м, 3H), 2,92-2,96 (м, 1H), 3,40 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,39-3,44 (м, 2H), 3,56-3,66 (м, 2H), 3,84 (т, $J=6,32$ Гц, 2H), 3,89-3,94 (м, 1H), 4,01-4,12 (м, 3H), 7,25-7,31 (м, 2H), 7,44-7,47 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,72 (т, $J=7,71$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,77-7,84 (м, 2H), 8,24 (ддд, $J=7,71$, 1,52, 1,39 Гц, 1H), 8,35 (т, $J=1,64$ Гц, 1H).

Соединение 128: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,61 (дд, $J=13,01$, 5,94 Гц, 1H), 1,67 (дд, $J=10,48$, 4,17 Гц, 1H), 1,72-1,77 (м, 1H), 1,80-1,84 (м, 2H), 2,09 (дд, $J=13,14$, 7,58 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,72-2,91 (м, 4H), 3,37-3,43 (м, 2H), 3,40 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,51-3,63 (м, 2H), 3,84 (т, $J=6,32$ Гц, 2H), 3,90 (дд, $J=9,22$, 5,94 Гц, 1H), 4,00-4,10 (м, 3H), 7,27 (дт, $J=7,14$, 2,37 Гц, 1H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,72 (т, $J=7,71$ Гц, 1H), 7,75-7,79 (м, 1H), 7,79-7,82 (м, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 8,23 (дт, $J=7,77$, 1,42 Гц, 1H), 8,34 (т, $J=1,52$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J=2,27$ Гц, 1H).

Соединение 129: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,61-1,70 (м, 2H), 1,73-1,79 (м, 1H), 1,80-1,85 (м, 2H), 2,12 (дд, $J=13,26$, 7,45 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,76-2,88 (м, 3H), 2,92-2,97 (м, 1H), 3,40 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,41-3,45 (м, 2H), 3,58-3,66 (м, 2H), 3,84 (т, $J=6,32$ Гц, 2H), 3,88-3,95 (м, 1H), 4,01-4,12 (м, 3H), 7,26-7,30 (м, 2H), 7,46 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,73 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,78 (ушир.с, 1H), 7,82-7,85 (м, 1H), 8,24 (дт, $J=7,83$, 1,39 Гц, 1H), 8,34 (т, $J=1,64$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J=5,05$ Гц, 1H).

Соединение 134: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,58 (дд, $J=13,01$, 6,19 Гц, 1H), 1,63-1,70 (м, 1H), 1,70-1,77 (м, 1H), 1,78-1,86 (м, 2H), 2,07 (дд, $J=13,01$, 7,71 Гц, 1H), 2,71 (дд, $J=12,13$, 7,33 Гц, 1H), 2,76-2,88 (м, 3H), 3,36-3,43 (м, 2H), 3,40 (т, $J=6,19$ Гц, 2H), 3,45-3,53 (м, 1H), 3,57 (т, $J=4,55$ Гц, 1H), 3,84 (т, $J=6,32$ Гц, 2H), 3,89 (дд, $J=9,22$, 5,94 Гц, 1H), 3,98-4,08 (м, 3H), 7,06 (дд, $J=8,08$, 2,53 Гц, 1H), 7,27 (ддд, $J=7,39$, 2,34, 2,15 Гц, 1H), 7,44-7,47 (м, 1H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,73 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,84 (ддд, $J=8,08$, 1,39, 1,14 Гц, 1H), 7,89 (дд, $J=7,58$, 2,27 Гц, 1H), 8,04 (кв, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,32 (дт, $J=7,83$, 1,39 Гц, 1H), 8,41 (т, $J=1,64$ Гц, 1H).

Соединение 136: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,03-1,08 (м, 2H), 1,55-1,63 (м, 3H), 1,69-1,74 (м, 2H), 1,82-1,89 (м, 2H), 2,01 (дд, $J=13,01$, 7,45 Гц, 1H), 2,69-2,76 (м, 1H), 2,77-2,87 (м, 3H), 3,37-3,45 (м, 1H), 3,53 (дд, $J=9,22$, 4,93 Гц, 1H), 3,57-3,63 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,82 (дд, $J=9,09$, 5,81 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 7,14-7,20 (м, 1H), 7,39-7,42 (м, 1H), 7,43-7,49 (м, 2H), 7,66-7,74 (м, 1H), 7,90 (ддд, $J=8,46$, 6,95, 1,26 Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=8,34$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 9,17 (д, $J=2,27$ Гц, 1H).

Соединение 146: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,68-1,78 (м, 1H), 1,82-2,01 (м, 2H), 2,24-2,47 (м, 5H), 2,89-3,06 (м, 2H), 3,11-3,19 (м, 1H), 3,24-3,28 (м, 1H), 3,45-3,55 (м, 1H), 3,63 (т, $J=12,63$ Гц, 2H), 3,87-3,94 (м, 1H), 3,99-4,06 (м, 2H), 4,07-4,16 (м, 3H), 4,22-4,31 (м, 1H), 7,30 (дд, $J=8,21$, 1,64 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,46 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,55 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 8,00 (т, $J=7,45$ Гц, 1H), 8,22 (т, $J=7,58$ Гц, 1H), 8,28-8,35 (м, 1H), 8,41 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 9,35 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 9,44 (д, $J=1,77$ Гц, 1H).

Соединение 147: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,05-1,12 (м, 2H), 1,46-1,51 (м, 2H), 1,64-1,75 (м, 1H), 1,79-1,98 (м, 4H), 2,33 (дд, $J=13,89$, 7,83 Гц, 1H), 2,77-2,92 (м, 2H), 3,16 (д, $J=9,60$ Гц, 1H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,53-3,65 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,83-3,89 (м, 1H), 3,97-4,03 (м, 2H), 4,05-4,14 (м, 2H), 4,18-4,28 (м, 1H), 7,28 (ддд, $J=7,77$, 2,59, 1,52 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,47-7,57 (м, 2H), 8,03 (дд, $J=8,46$, 4,93 Гц, 1H), 8,27-8,33 (м, 1H), 8,34-8,40 (м, 1H), 8,72 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 9,07 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=1,01$ Гц, 1H).

Соединение 148: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,64-1,74 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 4H), 2,33 (дд, $J=13,89$, 7,83 Гц, 1H), 2,77-2,92 (м, 2H), 3,15 (дд, $J=13,01$, 9,73 Гц, 1H), 3,24-3,29 (м, 1H), 3,55-3,67 (м, 2H), 3,82-3,90 (м, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 4,06-4,11 (м, 2H), 4,11-4,19 (м, 2H), 4,25 (дд, $J=9,47$, 3,16 Гц, 1H), 7,43 (дт, $J=7,77$, 2,05 Гц, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,57-7,66 (м, 2H), 8,12 (дд, $J=8,46$, 5,18 Гц, 1H), 8,33-8,43 (м, 2H), 8,78 (д, $J=1,52$ Гц, 1H), 9,20 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 9,31 (дд, $J=5,05$, 1,52 Гц, 1H).

Соединение 155: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,05-1,13 (м, 2H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,62-1,73 (м, 1H), 1,82-1,94 (м, 4H), 2,32-2,41 (м, 1H), 2,76-2,92 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 3,14-3,22 (м, 1H), 3,49 (ушир.с, 4H), 3,59 (д, $J=5,31$ Гц, 1H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,75 (д, $J=1,01$ Гц, 1H), 3,94 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 4,00-4,17 (м, 4H), 4,28 (ушир.с, 1H), 4,63 (ушир.с, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,30 (д, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,48-7,51 (м, 2H), 7,49-7,57 (м, 1H), 7,83 (ушир.с, 1H).

Соединение 156: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,63-1,73 (м, 1H), 1,83-1,96 (м, 4H), 2,35 (дд, $J=13,52$, 8,21 Гц, 1H), 2,75-2,84 (м, 1H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 3,18 (дд, $J=12,63$, 9,60 Гц, 1H), 3,41-3,53 (м, 2H), 3,56-3,61 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 3H), 3,71-3,76 (м, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,98-4,10 (м, 2H), 4,10-4,19 (м, 3H), 4,28 (тд, $J=4,74$, 3,16 Гц, 1H), 4,60 (д, $J=4,55$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,58-7,67 (м, 2H), 7,81 (ушир.с, 1H).

Соединение 157: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,81-1,96 (м, 3H), 2,33 (дд, $J=13,64$, 8,08 Гц, 1H), 2,71-2,85 (м, 2H), 3,16 (дд, $J=12,63$, 9,60 Гц, 1H), 3,24-3,28 (м, 1H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,64-3,68 (м, 3H), 3,71-3,76 (м, 3H), 3,88-3,94 (м, 1H), 3,98-4,06 (м, 2H), 4,10 (дд, $J=4,93$, 2,15 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,23-4,30 (м, 1H), 7,29 (дт, $J=8,53$, 1,55 Гц, 1H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,61 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 7,69-7,82 (м, 4H), 7,94-7,99 (м, 2H).

Соединение 158: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,49 (т, $J=6,95$ Гц, 3H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,78-1,80 (м, 1H), 1,81-1,91 (м, 3H), 2,37 (дд, $J=13,77$, 8,21 Гц, 1H), 3,07-

3,22 (м, 2H), 3,51-3,62 (м, 3H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,74-3,76 (м, 1H), 3,94-3,99 (м, 1H), 4,01-4,07 (м, 1H), 4,08-4,14 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 4,23-4,28 (м, 2H), 4,26-4,31 (м, 1H), 7,30 (д, J=8,59 Гц, 2H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 4H), 7,69 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,87 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,53 Гц, 1H).

Соединение 161: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,48 (т, J=6,82 Гц, 3H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,77-1,91 (м, 3H), 2,37 (дд, J=13,26, 7,71 Гц, 1H), 3,08-3,23 (м, 2H), 3,51-3,56 (м, 1H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 4H), 3,72-3,76 (м, 2H), 3,95-4,01 (м, 1H), 4,03-4,08 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 1H), 4,12-4,15 (м, 2H), 4,17 (с, 2H) 4,25 (кв, J=6, 99 Гц, 2H), 4,29-4,35 (м, 1H), 7,29 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H) 7,56 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,59-7,66 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,87 (дд, J=8,59, 2,27 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Соединение 162: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,11 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,67 (т, J=10,23 Гц, 1H), 1,84 (д, J=13,89 Гц, 1H), 1,89-1,95 (м, 3H), 2,36 (дд, J=13,77, 7,96 Гц, 1H), 2,95-3,09 (м, 2H), 3,16 (дд, J=12,38, 9,85 Гц, 1H), 3,56-3,61 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,71-3,75 (м, 4H), 3,91-3,96 (м, 1H), 4,00-4,11 (м, 2H), 4,12 (д, J=5,05 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,27-4,33 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,42-7,51 (м, 3H), 7,52-7,56 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,97 (дд, J=8,46, 4,42, 2,27 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=6,32, 2,27 Гц, 1H).

Соединение 164: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,10 (м, 2H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,64-1,73 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 3H), 2,31 (дд, J=13,89, 7,83 Гц, 1H), 2,69-2,85 (м, 2H), 3,13 (дд, J=12,13, 10,36 Гц, 1H), 3,44-3,55 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,87 (д, J=6,06 Гц, 1H), 3,97-4,06 (м, 2H), 4,07-4,14 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,23-4,30 (м, 1H), 7,29 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 7,60 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,73 (т, J=7,58 Гц, 1H), 7,75-7,80 (м, 1H), 7,77 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,95-7,99 (м, 2H).

Соединение 168: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,39 (т, J=6,95 Гц, 3H), 1,56 (дд, J=13,83, 10,29, 3,92 Гц, 1H), 1,64-1,71 (м, 1H), 1,74-1,82 (м, 2H), 1,87 (дд, J=12,76, 6,95 Гц, 1H), 2,19 (дд, J=13,01, 8,21 Гц, 1H), 2,92-3,10 (м, 3H), 3,12-3,22 (м, 1H), 3,35-3,43 (м, 1H), 3,44-3,53 (м, 2H), 3,63-3,73 (м, 2H), 3,80-3,86 (м, 1H), 3,87-3,94 (м, 1H), 3,95-4,00 (м, 1H), 4,01-4,14 (м, 3H), 4,17-4,28 (м, 1H), 4,23 (кв, J=6, 82 Гц, 2H), 4,61 (ушир.с, 1H), 5,95 (д, J=4,80 Гц, 1H), 6,11 (т, J=6,57 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=8,21, 1,89 Гц, 1H), 7,54-7,61 (м, 1H), 7,57 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,67-7,73 (м, 1H), 7,71 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,94 (дд, J=8,59, 2,27 Гц, 1H), 7,98 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,36 (ушир.с, 2H), 8,98 (ушир.с, 1H), 9,34 (ушир.с, 1H).

Соединение 169: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,04-1,10 (м, 2H), 1,33-1,38 (м, 2H), 1,57-1,74 (м, 2H), 1,77-1,90 (м, 2H), 2,21 (дд, J=13,39, 7,83 Гц, 1H), 2,82-3,04 (м, 2H), 3,07-3,18 (м, 1H), 3,44-3,53 (м, 3H), 3,62 (с, 2H), 3,65-3,73 (м, 3H), 3,82-3,99 (м, 3H), 4,03-4,11 (м, 1H), 4,08 (т, J=5,05 Гц, 2H), 4,23 (дд, J=8,72, 3,66 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,21, 1,89 Гц, 1H), 7,35-7,36 (м, 1H), 7,45 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,59-7,65 (м, 3H), 7,77 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,95 (дд, J=6,57, 2,27 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,59, 4,55, 2,53 Гц, 1H), 8,47 (ушир.с, 2H), 9,15 (ушир.с, 1H), 9,40 (ушир.с, 1H).

Соединение 170: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 1,03-1,09 (м, 2H), 1,33-1,37 (м, 2H), 1,56-1,65 (м, 1H), 1,66-1,74 (м, 1H), 1,77-1,86 (м, 3H), 2,16 (дд, J=13,26, 7,96 Гц, 1H), 2,37 (с, 3H), 2,57-2,71 (м, 2H), 2,92-3,02 (м, 1H), 3,04-3,17 (м, 1H), 3,44-3,53 (м, 1H), 3,62 (д, J=2,78 Гц, 2H), 3,65-3,73 (м, 1H), 3,75-3,82 (м, 1H), 3,85-3,93 (м, 2H), 4,05 (д, J=5,05 Гц, 2H), 4,15-4,22 (м, 1H), 4,84-4,96 (м, 1H), 5,91 (д, J=4,80 Гц, 1H), 7,26-7,36 (м, 4H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,55 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,68-7,77 (м, 2H), 7,87-7,91 (м, 1H), 8,01 (дт, J=7,01, 1,80 Гц, 1H), 9,02 (ушир.с, 1H), 9,19 (ушир.с, 1H).

Соединение 172: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,05-1,12 (м, 2H), 1,31-1,36 (м, 2H), 1,41-1,45 (м, 2H), 1,46-1,52 (м, 3H), 1,58-1,72 (м, 1H), 1,77-1,93 (м, 3H), 2,36 (ушир.с, 1H), 3,08-3,23 (м, 2H), 3,50-3,60 (м, 1H), 3,59 (кв, J=4,72 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 3,70-3,76 (м, 3H), 3,98 (д, J=9,09 Гц, 1H), 4,03-4,18 (м, 4H), 4,22-4,29 (м, 2H), 4,30 (ушир.с, 1H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,44-7,55 (м, 3H), 7,57 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,68 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,87 (д, J=7,33 Гц, 1H), 8,07 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Соединение 174: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,12 (м, 2H), 1,45-1,52 (м, 5H), 1,64 (т, J=10,36 Гц, 1H), 1,81 (д, J=13,64 Гц, 1H), 1,85-1,92 (м, 3H), 2,37 (дд, J=13,64, 7,83 Гц, 1H), 3,07-3,20 (м, 2H), 3,48-3,55 (м, 1H), 3,56-3,60 (м, 3H), 3,63-3,69 (м, 7H), 3,71-3,77 (м, 3H), 3,95-4,00 (м, 1H), 4,06 (ушир.с, 1H), 4,08-4,16 (м, 3H), 4,25 (кв, J=6,82 Гц, 2H), 4,28-4,33 (м, 1H), 7,29 (т, J=8,59 Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,46-7,52 (м, 3H), 7,55 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,86 (дд, J=8,59, 2,27 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Соединение 175: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,05-1,12 (м, 2H), 1,48 (д, J=6,57 Гц, 5H), 1,58-1,67 (м, 1H), 1,77-1,92 (м, 3H), 2,05 (с, 3H), 2,36 (дд, J=13,77, 7,96 Гц, 1H), 2,88 (т, J=7,33 Гц, 2H), 3,06-3,22 (м, 3H), 3,51 (т, J=7,33 Гц, 2H), 3,48-3,55 (м, 1H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 3H), 3,71-3,76 (м, 3H), 3,94-4,00 (м, 1H), 4,01-4,06 (м, 1H), 4,07-4,16 (м, 2H), 4,23 (кв, J=6,91 Гц, 2H), 4,27-4,33 (м, 1H), 7,24-7,31 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 4H), 7,82 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Соединение 176: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,46-1,52 (м, 9H), 1,60-1,69 (м, 1H), 1,77-1,95 (м, 3H), 2,36 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 3,06-3,20 (м, 3H), 3,55-3,60 (м, 4H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,71-3,76 (м, 4H), 3,94 (дд, J=10,11, 4,29 Гц, 1H), 4,01-4,08 (м, 1H), 4,09-4,14 (м, 3H), 4,22-4,28 (м,

2H), 4,26-4,32 (м, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,55 (д, J=7,07 Гц, 2H), 7,64-7,67 (м, 2H), 7,86 (дд, J=8,59, 2,27 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Соединение 177: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,45-1,52 (м, 5H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,80 (д, J=13,89 Гц, 1H), 1,84-1,92 (м, 3H), 1,99 (с, 3H), 2,36 (дд, J=13,52, 8,21 Гц, 1H), 2,86 (т, J=7,33 Гц, 2H), 3,06-3,21 (м, 3H), 3,47 (т, J=7,33 Гц, 2H), 3,59 (д, J=5,05 Гц, 2H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,71-3,76 (м, 3H), 3,94 (дд, J=10,11, 4,29 Гц, 1H), 4,00-4,07 (м, 1H), 4,07-4,15 (м, 2H), 4,23 (кв, J=6,99 Гц, 2H), 4,26-4,31 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,53 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,82 (дд, J=8,59, 2,27 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,53 Гц, 1H).

Соединение 180: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,04-1,12 (м, 2H), 1,49 (с, 6H), 1,62-1,73 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 4H), 2,32 (дд, J=13,26, 7,71 Гц, 1H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,09-3,19 (м, 1H), 3,24 (с, 2H), 3,41-3,53 (м, 2H), 3,59 (д, J=5,31 Гц, 1H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,70-3,76 (м, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,98-4,07 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 2H), 4,23-4,30 (м, 1H), 7,26-7,32 (м, 1H), 7,41-7,56 (м, 3H), 7,60 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,69-7,79 (м, 4H), 7,93-7,99 (м, 2H).

Соединение 181: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,05-1,12 (м, 2H), 1,49-1,50 (м, 6H), 1,68 (т, J=11,12 Гц, 1H), 1,80-1,96 (м, 4H), 2,27-2,38 (м, 1H), 2,69-2,85 (м, 2H), 3,10-3,19 (м, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,42-3,53 (м, 2H), 3,56-3,59 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,71-3,77 (м, 2H), 3,90 (д, J=6,57 Гц, 1H), 3,97-4,06 (м, 2H), 4,07-4,14 (м, 2H), 4,27 (ушир.с, 1H), 7,29 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,44-7,56 (м, 3H), 7,60 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,68-7,78 (м, 4H), 7,94-7,98 (м, 2H).

Соединение 182: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 4H), 2,33 (дд, J=13,39, 7,83 Гц, 1H), 2,71-2,85 (м, 2H), 3,10-3,17 (м, 1H), 3,44-3,55 (м, 2H), 3,64-3,76 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,85-3,91 (м, 1H), 3,97-4,07 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,25-4,30 (м, 1H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,44-7,56 (м, 3H), 7,57-7,68 (м, 3H), 7,74 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,96-8,01 (м, 2H).

Соединение 184: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,05-1,11 (м, 2H), 1,34-1,39 (м, 2H), 1,40-1,44 (м, 2H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,62-1,73 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 4H), 2,32 (дд, J=13,64, 8,08 Гц, 1H), 2,69-2,84 (м, 2H), 3,13 (дд, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,42-3,55 (м, 2H), 3,63-3,76 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,85-3,90 (м, 1H), 3,96-4,07 (м, 1H), 4,08-4,14 (м, 2H), 4,21-4,29 (м, 1H), 7,29 (ддд, J=7,71, 2,53, 1,64 Гц, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 7,58-7,63 (м, 2H), 7,69-7,81 (м, 4H), 7,94-7,98 (м, 2H).

Соединение 185: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,09 (дд, J=12,13, 1,01 Гц, 1H), 1,47-1,53 (м, 2H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 3H), 2,34 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,72-2,90 (м, 2H), 3,17 (дд, J=12,88, 9,60 Гц, 1H), 3,46-3,60 (м, 3H), 3,62-3,76 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,86-3,95 (м, 1H), 3,98-4,14 (м, 4H), 4,21-4,29 (м, 1H), 7,29 (дт, J=8,59, 1,64 Гц, 1H), 7,45-7,58 (м, 3H), 8,37 (т, J=2,02 Гц, 1H), 8,89 (ушир.с, 1H), 8,96 (ушир.с, 1H).

Соединение 186: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,12 (м, 2H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,67 (ддд, J=13,89, 10,99, 4,17 Гц, 1H), 1,79-1,95 (м, 4H), 2,34 (дд, J=13,52, 8,21 Гц, 1H), 2,73-2,89 (м, 2H), 3,15 (дд, J=12,76, 9,47 Гц, 1H), 3,29-3,35 (м, 1H), 3,44-3,56 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,66 (д, J=5,31 Гц, 3H), 3,70-3,77 (м, 4H), 3,86-3,92 (м, 1H), 3,98-4,14 (м, 4H), 4,21-4,29 (м, 1H), 7,30 (дт, J=7,64, 2,12 Гц, 1H), 7,45-7,58 (м, 3H), 8,37 (т, J=2,02 Гц, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,96 (с, 1H).

Соединение 187: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,29 (с, 6H), 1,49 (т, J=6,95 Гц, 3H), 1,60-1,69 (м, 1H), 1,78-1,84 (м, 1H), 1,85-1,92 (м, 3H), 2,36 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 3,06-3,22 (м, 2H), 3,30-3,37 (м, 1H), 3,50-3,62 (м, 3H), 3,65-3,76 (м, 2H), 3,94 (дд, J=10,23, 4,42 Гц, 1H), 4,00-4,07 (м, 1H), 4,08-4,15 (м, 3H), 4,16 (с, 2H), 4,22-4,31 (м, 3H), 7,29 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=6,95, 1,39 Гц, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H), 7,47-7,50 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 3H), 7,69 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,87 (дд, J=8,59, 2,53 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,53 Гц, 1H).

Соединение 188: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,05-1,11 (м, 2H), 1,30-1,37 (м, 2H), 1,39-1,43 (м, 2H), 1,45-1,53 (м, 2H), 1,48 (т, J=6,06 Гц, 3H), 1,59-1,69 (м, 1H), 1,78-1,93 (м, 4H), 2,36 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 3,05-3,22 (м, 3H), 3,50-3,62 (м, 3H), 3,63-3,69 (м, 3H), 3,71-3,77 (м, 4H), 3,94 (дд, J=9,98, 4,17 Гц, 1H), 4,00-4,07 (м, 1H), 4,08-4,16 (м, 3H), 4,20-4,31 (м, 1H), 4,25 (кв, J=6,82 Гц, 2H), 7,26-7,33 (м, 3H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,56 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,69 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,87 (дд, J=8,59, 2,27 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Соединение 190: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,08 (д, J=2,02 Гц, 2H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,62-1,76 (м, 2H), 1,79-1,91 (м, 3H), 1,92 (с, 3H), 2,30 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 2,70-2,83 (м, 2H), 2,85 (т, J=7,33 Гц, 2H), 3,12 (дд, J=12,00, 10,48 Гц, 1H), 3,28 (д, J=3,03 Гц, 1H), 3,44 (т, J=7,45 Гц, 2H), 3,43-3,52 (м, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,83-3,88 (м, 1H), 3,95-4,05 (м, 2H), 4,06-4,13 (м, 2H), 4,20-4,27 (м, 1H), 7,25-7,31 (м, 1H), 7,36 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,43-7,47 (м, 1H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,69 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=7,83, 1,52 Гц, 1H), 7,90-7,95 (м, 2H).

Соединение 191: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,05-1,10 (м, 2H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,61-1,74 (м, 2H), 1,79-1,90 (м, 4H), 1,92 (с, 3H), 2,31 (дд, J=13,89, 8,08 Гц, 1H), 2,70-2,83 (м, 2H), 2,85 (т, J=7,45 Гц, 2H), 3,15 (дд, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,27 (дд, J=12,76, 3,16 Гц, 1H), 3,44 (т, J=7,33 Гц, 2H), 3,42-3,52 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,85-3,90 (м, 1H), 3,95-4,04 (м, 2H), 4,06-4,12 (м, 2H), 4,18-4,26 (м, 1H), 7,28 (ддд, J=5,31, 2,53, 2,27 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,69

(д, J=8,08 Гц, 1H), 7,73 (дт, J=7,83, 1,52 Гц, 1H), 7,89-7,96 (м, 2H).

Соединение 192: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,12 (м, 2H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,60-1,69 (м, 1H), 1,78-1,93 (м, 4H), 2,37 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 3,03-3,23 (м, 3H), 3,39-3,51 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,73-3,76 (м, 1H), 3,94-3,99 (м, 1H), 4,01-4,07 (м, 1H), 4,08-4,16 (м, 3H), 4,23-4,30 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 2H), 7,46-7,58 (м, 3H), 7,87 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,83 Гц, 1H).

Соединение 193: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,79-1,94 (м, 3H), 2,32 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,64-2,80 (м, 2H), 3,11-3,20 (м, 1H), 3,27 (д, J=3,03 Гц, 1H), 3,36-3,46 (м, 2H), 3,55-3,61 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,73-3,76 (м, 1H), 3,87-3,93 (м, 1H), 3,96-4,05 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 4,07-4,14 (м, 2H), 4,22-4,28 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,29 (дт, J=7,64, 2,12 Гц, 1H), 7,45-7,57 (м, 3H), 7,75 (дд, J=8,84, 2,27 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Соединение 194: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,11 (м, 2H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,60-1,70 (м, 1H), 1,77-1,94 (м, 3H), 2,32 (дд, J=13,89, 8,08 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,66-2,81 (м, 2H), 3,13-3,20 (м, 1H), 3,27 (д, J=3,03 Гц, 1H), 3,38-3,49 (м, 1H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,63-3,68 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,73-3,76 (м, 1H), 3,87-3,92 (м, 1H), 3,96-4,06 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 2H), 4,20-4,27 (м, 1H), 7,29 (дт, J=7,52, 2,05 Гц, 1H), 7,44-7,57 (м, 4H), 7,68 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,34 Гц, 1H).

Соединение 195: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,65-1,75 (м, 1H), 1,81-1,96 (м, 3H), 2,36 (дд, J=13,64, 7,83 Гц, 1H), 2,85-2,99 (м, 2H), 3,14-3,22 (м, 1H), 3,53-3,62 (м, 3H), 3,64-3,68 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,73-3,77 (м, 1H), 3,89-3,96 (м, 1H), 4,01-4,09 (м, 1H), 4,08-4,16 (м, 2H), 4,28 (дд, J=8,72, 2,91 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,44-7,58 (м, 3H), 8,06 (дд, J=7,58, 5,56 Гц, 1H), 8,66 (д, J=8,08 Гц, 1H), 9,02 (ушир.с, 1H), 9,18 (ушир.с, 1H).

Соединение 196: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,61-1,70 (м, 1H), 1,79-1,95 (м, 4H), 2,32 (дд, J=13,64, 8,08 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,67-2,80 (м, 2H), 3,14 (дд, J=12,76, 9,47 Гц, 1H), 3,37-3,50 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,73-3,76 (м, 1H), 3,85-3,90 (м, 1H), 3,98-4,07 (м, 1H), 4,09-4,14 (м, 2H), 4,21-4,29 (м, 1H), 7,29 (дт, J=8,59, 1,64 Гц, 1H), 7,45-7,57 (м, 4H), 7,68 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,34 Гц, 1H).

Соединение 197: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,12 (м, 2H), 1,49-1,52 (м, 2H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,78-1,97 (м, 4H), 2,39 (дд, J=13,52, 8,21 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 3,09-3,25 (м, 3H), 3,32-3,38 (м, 1H), 3,44-3,56 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,73-3,76 (м, 1H), 3,93-4,00 (м, 1H), 4,02-4,09 (м, 1H), 4,10-4,17 (м, 3H), 4,20 (с, 2H), 4,24-4,31 (м, 1H), 7,31 (ддд, J=7,71, 2,53, 1,39 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,43-7,47 (м, 2H), 7,47-7,54 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,92-7,97 (м, 1H).

Соединение 198: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,11 (м, 2H), 1,33-1,39 (м, 2H), 1,41-1,46 (м, 2H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,67 (т, J=10,23 Гц, 1H), 1,79-1,97 (м, 4H), 2,35-2,43 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 3,10-3,24 (м, 3H), 3,33-3,38 (м, 1H), 3,48 (т, J=13,39 Гц, 2H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,63-3,68 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,73-3,76 (м, 2H), 3,98 (дд, J=9,98, 3,92 Гц, 1H), 4,07 (ушир.с, 1H), 4,10-4,18 (м, 2H), 4,27-4,34 (м, 1H), 7,31 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,43-7,46 (м, 2H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,59 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,92-7,99 (м, 1H).

Соединение 200: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,11 (м, 2H), 1,48-1,53 (м, 2H), 1,60-1,68 (м, 1H), 1,79-1,91 (м, 4H), 2,37 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 2,70 (с, 3H), 3,04-3,20 (м, 3H), 3,32-3,37 (м, 1H), 3,40-3,51 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,72-3,76 (м, 1H), 3,92-3,97 (м, 1H), 4,00-4,08 (м, 1H), 4,09-4,16 (м, 2H), 4,24-4,30 (м, 1H), 7,26-7,33 (м, 2H), 7,47-7,58 (м, 3H), 7,87 (дд, J=8,08, 1,01 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,08 Гц, 1H).

Соединение 201: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,11 (м, 2H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,65 (дд, J=13,64, 6,82 Гц, 1H), 1,78-1,93 (м, 4H), 2,32 (дд, J=13,64, 8,08 Гц, 1H), 2,65-2,79 (м, 2H), 3,14 (дд, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,35-3,46 (м, 2H), 3,56-3,59 (м, 1H), 3,63-3,68 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,73-3,76 (м, 1H), 3,86-3,90 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 4,01-4,07 (м, 1H), 4,08-4,14 (м, 2H), 4,22-4,29 (м, Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,75 (дд, J=8,84, 2,27 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Соединение 202: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,11 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,65-1,76 (м, 1H), 1,83-1,97 (м, 4H), 2,36 (ушир.с, 1H), 2,84-2,99 (м, 2H), 3,12-3,20 (м, 1H), 3,52-3,61 (м, 2H), 3,63-3,69 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,72-3,77 (м, 1H), 3,92 (д, J=8,34 Гц, 1H), 4,01-4,17 (м, 3H), 4,29 (ушир.с, 1H), 7,31 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,44-7,57 (м, 3H), 8,10 (ушир.с, 1H), 8,69 (д, J=7,58 Гц, 1H), 9,06 (ушир.с, 1H), 9,22 (ушир.с, 1H).

Соединение 203: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,12 (м, 2H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,79-1,95 (м, 3H), 2,40 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 3,10-3,25 (м, 4H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,72-3,76 (м, 1H), 3,96-4,01 (м, 1H), 4,02-4,09 (м, 1H), 4,09-4,16 (м, 3H), 4,20 (с, 2H), 4,25-4,32 (м, 1H), 7,31 (дт, J=7,83, 2,02 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,43-7,47 (м, 2H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,51-7,59 (м, 4H), 7,92-7,98 (м, 1H).

Соединение 204: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,11 (м, 2H), 1,34-1,39 (м, 2H), 1,40-1,45 (м, 2H), 1,48-1,53 (м, 2H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,79-1,95 (м, 3H), 2,40 (дд, J=13,89, 8,34 Гц, 1H), 2,44 (с, 3H), 3,10-3,24 (м, 3H), 3,44-3,55 (м, 2H), 3,56-3,59 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,72-3,76 (м, 1H), 3,96-4,01 (м, 1H), 4,02-4,09 (м, 1H), 4,09-4,16 (м, 3H), 4,25-4,31 (м, 1H), 7,31 (ддд, J=7,77, 2,59, 1,52 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,43-7,46 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 2H), 7,58 (д, J=8,34 Гц, 2H),

7,94 (д, J=4,29 Гц, 1H).

Соединение 207: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,48-1,51 (м, 2H), 1,63-1,71 (м, 1H), 1,79-1,96 (м, 3H), 2,33 (дд, J=13,52, 8,21 Гц, 1H), 2,68-2,81 (м, 2H), 3,14 (дд, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,32-3,34 (м, 1H), 3,38-3,49 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,64-3,68 (м, 2H), 3,70-3,76 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,88 (т, J=3,03 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,97-4,07 (м, 2H), 4,08-4,15 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,24-4,30 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,46-7,48 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 4H), 7,57-7,61 (м, 2H), 7,64 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H).

Соединение 208: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,80-1,96 (м, 3H), 2,33 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,67-2,83 (м, 2H), 3,16 (дд, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,26-3,33 (м, 1H), 3,39-3,48 (м, 2H), 3,56-3,60 (м, 1H), 3,63-3,69 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,73-3,76 (м, 1H), 3,88-3,93 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,97-4,06 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 2H), 4,17 (с, 3H), 4,22-4,29 (м, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,32 (д, J=0,84 Гц, 1H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 4H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,64 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H).

Соединение 210: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,63-1,72 (м, 1H), 1,79-1,98 (м, 4H), 2,32 (дд, J=13,64, 8,08 Гц, 1H), 2,70-2,86 (м, 2H), 3,03 (т, J=7,71 Гц, 2H), 3,13 (дд, J=12,76, 9,47 Гц, 1H), 3,23 (т, J=7,83 Гц, 2H), 3,28-3,30 (м, 1H), 3,42-3,54 (м, 2H), 3,85-3,89 (м, 1H), 3,95-4,06 (м, 2H), 4,14 (т, J=14,40 Гц, 2H), 4,11 (д, J=5,56 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,43-7,46 (м, 1H), 7,50-7,53 (м, 1H), 7,58-7,66 (м, 2H), 7,68 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,71 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=7,83, 1,39 Гц, 1H), 7,91-7,98 (м, 2H).

Соединение 211: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,46-1,51 (м, 2H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 4H), 2,32 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,69-2,85 (м, 2H), 3,03 (т, J=7,71 Гц, 2H), 3,13 (дд, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,23 (т, J=7,83 Гц, 2H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,63-3,76 (м, 1H), 3,72 (с, 2H), 3,84-3,91 (м, 1H), 3,95-4,06 (м, 2H), 4,07-4,15 (м, 2H), 4,23-4,29 (м, 1H), 7,29 (дт, J=8,59, 1,64 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,45-7,47 (м, 1H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,71 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=7,83, 1,52 Гц, 1H), 7,92-7,97 (м, 2H).

Соединение 212: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,78-1,96 (м, 4H), 2,32 (дд, J=13,77, 8,21 Гц, 1H), 2,71-2,84 (м, 2H), 3,03 (т, J=7,83 Гц, 2H), 3,15 (дд, J=12,76, 9,73 Гц, 1H), 3,23 (т, J=7,71 Гц, 2H), 3,27 (д, J=3,03 Гц, 1H), 3,42-3,53 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,86-3,94 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 2H), 4,06-4,15 (м, 2H), 4,22-4,29 (м, 1H), 7,29 (дт, J=6,88, 1,74 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,45-7,48 (м, 1H), 7,48-7,51 (м, 1H), 7,52 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,71 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,74-7,79 (м, 1H), 7,91-7,98 (м, 2H).

Соединение 213: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,63-1,72 (м, 1H), 1,79-1,96 (м, 4H), 2,32 (дд, J=13,89, 8,08 Гц, 1H), 2,70-2,84 (м, 2H), 3,03 (т, J=7,71 Гц, 2H), 3,16 (дд, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,23 (т, J=7,71 Гц, 2H), 3,26 (д, J=3,03 Гц, 1H), 3,43-3,53 (м, 2H), 3,87-3,92 (м, 1H), 3,97-4,06 (м, 2H), 4,09-4,13 (м, 2H), 4,14 (т, J=14,40 Гц, 2H), 4,22-4,30 (м, 1H), 7,42-7,46 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,51-7,52 (м, 1H), 7,58-7,61 (м, 1H), 7,62 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,71 (д, 1H), 7,75 (дт, J=8,08, 1,39 Гц, 1H), 7,92-7,96 (м, 2H).

Соединение 214: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,44-1,53 (м, 2H), 1,48 (т, J=6,95 Гц, 3H), 1,60-1,69 (м, 1H), 1,79-1,92 (м, 4H), 2,36 (дд, J=13,64, 8,34 Гц, 1H), 3,01 (т, J=7,71 Гц, 2H), 3,07-3,24 (м, 5H), 3,35 (д, J=2,78 Гц, 1H), 3,50-3,61 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,94 (дд, J=10,23, 4,17 Гц, 1H), 4,00-4,07 (м, 1H), 4,08-4,15 (м, 2H), 4,25 (кв, J=6,99 Гц, 2H), 4,25-4,31 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,38 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,53 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,84 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H), 8,05 (д, J=2,27 Гц, 1H).

Соединение 215: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,10 (м, 2H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,68 (дд, J=11,12, 4,04 Гц, 1H), 1,79-1,96 (м, 4H), 2,32 (д, J=5,56 Гц, 1H), 2,67-2,82 (м, 2H), 3,02 (т, J=7,71 Гц, 2H), 3,14 (дд, J=12,63, 9,60 Гц, 1H), 3,23 (т, J=7,71 Гц, 2H), 3,33 (д, J=3,03 Гц, 1H), 3,37-3,50 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,86-3,90 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,98-4,07 (м, 2H), 4,08-4,15 (м, 2H), 4,23-4,30 (м, 1H), 7,29 (д, J=8,84 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,46-7,57 (м, 5H), 7,62 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,72, 2,40 Гц, 1H).

Соединение 216: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,10 (м, 2H), 1,47-1,51 (м, 2H), 1,64-1,72 (м, 1H), 1,80-1,97 (м, 4H), 2,34 (дд, J=13,52, 7,96 Гц, 1H), 2,71-2,87 (м, 2H), 3,17 (дд, J=12,51, 9,73 Гц, 1H), 3,28 (д, J=2,53 Гц, 1H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,92 (д, J=6,06 Гц, 1H), 3,99-4,07 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 2H), 4,21 (с, 2H), 4,27 (дд, J=8,84, 2,78 Гц, 1H), 7,27-7,33 (м, 1H), 7,44-7,50 (м, 2H), 7,51 (с, 1H), 7,53 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,65-7,70 (м, 2H), 7,82-7,90 (м, 2H).

Соединение 217: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,35-1,40 (м, 2H), 1,41-1,46 (м, 2H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 4H), 2,34 (дд, J=13,64, 7,58 Гц, 1H), 2,65-2,85 (м, 2H), 3,17 (дд, J=12,51, 9,73 Гц, 1H), 3,28 (д, J=2,53 Гц, 1H), 3,39-3,54 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,88-3,96 (м, 1H), 3,98-4,07 (м, 2H), 4,08-4,15 (м, 2H), 4,22-4,31 (м, 1H), 7,30 (дт, J=7,77, 1,93 Гц, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,50-7,52 (м, 1H), 7,53 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,60-7,63 (м, 2H), 7,65-7,70 (м, 2H), 7,80-7,90 (м, 2H).

Соединение 218: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,46-1,52 (м, 2H), 1,61-1,73 (м, 1H), 1,81-1,98 (м, 4H), 2,34 (дд, J=13,39, 8,08 Гц, 1H), 2,70-2,85 (м, 2H), 3,14 (дд, J=12,76, 9,47 Гц, 1H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,43-3,55 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,86-3,92 (м, 1H), 3,97-4,09 (м, 2H), 4,08-4,14 (м, 2H), 4,20 (с, 2H), 4,23-4,31 (м, 1H), 7,30 (тд, J=7,77, 2,59, 1,52 Гц, 1H), 7,45-7,50 (м, 2H), 7,50-7,52 (м, 1H), 7,52-7,57

(м, 1H), 7,59-7,63 (м, 2H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,81-7,90 (м, 2H).

Соединение 219: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,35-1,40 (м, 2H), 1,42-1,47 (м, 2H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,61-1,72 (м, 1H), 1,79-1,97 (м, 4H), 2,33 (дд, $J=13,77$, 6,69 Гц, 1H), 2,66-2,86 (м, 2H), 3,08-3,20 (м, 1H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,42-3,53 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,86-3,93 (м, 1H), 3,98-4,07 (м, 2H), 4,09-4,16 (м, 2H), 4,23-4,31 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,60-7,63 (м, 2H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,80-7,90 (м, 2H).

Соединение 220: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,11 (м, 2H), 1,46-1,53 (м, 5H), 1,59-1,71 (м, 1H), 1,82 (д, $J=14,15$ Гц, 1H), 1,85-1,93 (м, 3H), 2,37 (дд, $J=13,52$, 8,21 Гц, 1H), 3,07-3,22 (м, 3H), 3,56-3,60 (м, 2H), 3,63-3,68 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,72-3,76 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,01-4,07 (м, 1H), 4,09-4,16 (м, 3H), 4,21-4,32 (м, 5H), 7,31 (д, $J=8,59$ Гц, 2H), 7,46-7,62 (м, 6H), 7,90 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,53$ Гц, 1H).

Соединение 221: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,07-1,12 (м, 2H), 1,48-1,52 (м, 2H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,80-1,98 (м, 4H), 2,35 (д, $J=5,56$ Гц, 1H), 2,77-2,85 (м, 1H), 2,85-2,92 (м, 1H), 3,14-3,22 (м, 1H), 3,28 (д, $J=3,03$ Гц, 1H), 3,47-3,60 (м, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 3,98-4,08 (м, 2H), 4,08-4,15 (м, 2H), 4,22-4,30 (м, 1H), 7,30 (ддд, $J=7,64$, 2,59, 1,64 Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,54 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 8,72 (д, $J=2,27$ Гц, 1H).

Соединение 223: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,31 (с, 6H), 1,64-1,74 (м, 1H), 1,81-1,99 (м, 4H), 2,33 (д, $J=13,39$ Гц, 1H), 2,69-2,83 (м, 2H), 3,16 (дд, $J=12,38$, 9,60 Гц, 1H), 3,34-3,36 (м, 1H), 3,41-3,51 (м, 3H), 3,68-3,70 (м, 1H), 3,87-3,92 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,99-4,10 (м, 2H), 4,09-4,16 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,25-4,33 (м, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,43-7,46 (м, 1H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,52-7,63 (м, 5H), 7,65 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=8,72$, 2,15 Гц, 1H).

Соединение 224: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,31 (с, 6H), 1,34-1,40 (м, 2H), 1,40-1,47 (м, 2H), 1,63-1,72 (м, 1H), 1,81-1,98 (м, 4H), 2,34 (дд, $J=13,39$, 8,08 Гц, 1H), 2,68-2,84 (м, 2H), 3,16 (дд, $J=12,63$, 9,60 Гц, 1H), 3,35 (д, $J=3,03$ Гц, 1H), 3,39-3,50 (м, 2H), 3,68-3,71 (м, 1H), 3,87-3,91 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,99-4,10 (м, 2H), 4,10-4,16 (м, 2H), 4,26-4,33 (м, 1H), 7,33 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,43-7,46 (м, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H), 7,54-7,61 (м, 5H), 7,65 (д, $J=2,27$ Гц, 1H), 7,80 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H).

Соединение 225: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,06-1,12 (м, 2H), 1,33-1,38 (м, 2H), 1,39-1,45 (м, 2H), 1,47-1,52 (м, 2H), 1,62-1,72 (м, 1H), 1,79-1,96 (м, 4H), 2,33 (дд, $J=13,52$, 8,21 Гц, 1H), 2,68-2,82 (м, 2H), 3,14 (дд, $J=12,63$, 9,60 Гц, 1H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,38-3,50 (м, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,86-3,89 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,98-4,07 (м, 2H), 4,07-4,15 (м, 2H), 4,23-4,32 (м, 1H), 7,27-7,34 (м, 2H), 7,46-7,48 (м, 1H), 7,49-7,60 (м, 6H), 7,63 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,72$, 2,40 Гц, 1H).

Соединение 233: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,58-1,67 (м, 3H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,82-2,00 (м, 4H), 2,34 (дд, $J=13,77$, 7,96 Гц, 1H), 2,88-3,01 (м, 2H), 3,15 (дд, $J=12,88$, 9,60 Гц, 1H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,56-3,67 (м, 2H), 3,85-3,92 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 2H), 4,06-4,14 (м, 2H), 4,22-4,30 (м, 1H), 5,45-5,62 (м, 1H), 7,37 (ддд, $J=8,08$, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 7,46 (т, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 7,59 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,18 (ддд, $J=8,59$, 7,07, 1,52 Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 9,38 (д, $J=2,02$ Гц, 1H).

Соединение 234: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,58-1,67 (м, 3H), 1,68-1,76 (м, 1H), 1,82-2,00 (м, 4H), 2,34 (дд, $J=13,77$, 7,96 Гц, 1H), 2,88-3,01 (м, 2H), 3,15 (дд, $J=12,88$, 9,60 Гц, 1H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,56-3,67 (м, 2H), 3,85-3,92 (м, 1H), 3,97-4,05 (м, 2H), 4,06-4,14 (м, 2H), 4,22-4,30 (м, 1H), 5,45-5,62 (м, 1H), 7,37 (ддд, $J=8,08$, 2,53, 1,01 Гц, 1H), 7,46 (т, $J=2,02$ Гц, 1H), 7,51-7,56 (м, 1H), 7,59 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,93-8,00 (м, 1H), 8,18 (ддд, $J=8,59$, 7,07, 1,52 Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,59$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 9,25 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 9,38 (д, $J=2,02$ Гц, 1H).

Соединение 235: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 1,64 (дд, $J=23,75$, 6,57 Гц, 3H), 1,68-1,74 (м, 1H), 1,82-1,96 (м, 4H), 2,38 (дд, $J=13,52$, 7,96 Гц, 1H), 2,84-2,99 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 3,15-3,23 (м, 1H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,44-3,54 (м, 2H), 3,59 (т, $J=4,42$ Гц, 2H), 3,91-3,97 (м, 1H), 4,01-4,10 (м, 2H), 4,10-4,17 (м, 2H), 4,26-4,34 (м, 1H), 4,75 (т, $J=4,42$ Гц, 2H), 5,49 (дк, $J=47,49$, 6,32 Гц, 1H), 7,37-7,42 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,54-7,56 (м, 1H), 7,61 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=1,52$ Гц, 1H).

Пример 2. IC₅₀ определение в анализах антагониста сАМР (циклического аденозинмонофосфата) методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF®)

Анализ сАМР методом HTRF проводили в соответствии с инструкциями производителя (Cisbio, сАМР Dynamic 2 Assay Kit; #62AM4PEJ). Клетки CHO-K1, стабильно экспрессирующие рекомбинантный рецептор, собрали и суспендировали в теплом PBS, чтобы получить реакционную массу 300000 клеток/мл. Эту клеточную суспензию распределили на 384 аналитических луночных планшетах (PerkinElmer ProxiPlate #6008280) при 5 мкл на лунку (1500 клеток/лунку) вместе с калибровочной кривой сАМР (циклического аденозинмонофосфата).

Соединения растворили и серийно разбавили (5 раз) в DMSO для получения 10-точечного дозозависимого эффекта реакционной массы. Затем реакционную массу разбавили в 100 раз в аналитическом буфере (PBS, содержащем 1 мМ IBMX) перед тем, как к клеткам добавили объем 2,5 мкл (конечная верхняя концентрация соединения в дозозависимом эффекте, как правило, составляет 10 или 100 мкМ). После кратковременной инкубации в лунки добавили 2,5 мкл изопроterenольной реакционной массы,

полученной в концентрации, в 4 раза превышающей ее ЕС₉₀ на представляющем интерес рецепторе. ЕС₉₀ для изопротеренола, бета-адренергического агониста, определили в отдельных экспериментах с использованием стандартных способов измерения агонистических потенций.

После 1-часовой инкубации при комнатной температуре в каждую лунку добавили 5 мкл реагента САМР-D2, разбавленного в лизирующем буфере, с последующим добавлением 5 мкл криптанного реагента. Планшеты дополнительно инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч перед считыванием. Результаты измерений флуоресценции с временным разрешением собрали на подходящем, поддерживающем НТНРФ спектрофотометре для прочтения планшетов.

Подсчеты из спектрофотометра для прочтения планшетов привели в соответствие со стандартной кривой САМР на аналитическом планшете для того, чтобы определить концентрации САМР в каждой лунке и эти значения использовались для построения кривых дозозависимого эффекта для получения значений IC₅₀.

Таблица В

Значения IC₅₀ бета-3-адренергического рецептора

Соединение №	IC ₅₀	Соединение №	IC ₅₀	Соединение №	IC ₅₀
5	33,31 нМ	225	33,1 нМ	296	107,3 нМ
88	25,12 нМ	227	17,9 нМ	297	26,5 нМ
123	53,17 нМ	229	11,58 нМ	300	20,39 нМ
136	18,83 нМ	230	14,99 нМ	309	7,003 нМ
154	17,5 нМ	232	16,63 нМ	310	37,65 нМ
161	21,14 нМ	234	10,19 нМ	320	11,18 нМ
163	17,31 нМ	240	31,69 нМ	321	17,83 нМ
169	17,47 нМ	241	21,06 нМ	322	21,77 нМ
199	25,01 нМ	243	35,01 нМ	326	17,26 нМ
210	22,43 нМ	244	27,83 нМ	327	28,92 нМ
211	26,18 нМ	245	18,38 нМ	329	29,49 нМ
217	28,43 нМ	247	33,47 нМ	331	30,04 нМ

Было отмечено, что каждое из соединений, в частности, описанных в данном документе, имели значение IC₅₀ бета-3 адренергического рецептора в диапазоне от около 3,0 нМ до около 2,0 мкМ.

Конкретные значения IC₅₀ для конкретных соединений приведены ниже, при этом номер непосредственно предшествующего значения IC₅₀ относится к соединению номер (например, 1: 4,42 нМ относится к соединению 1 со значением IC₅₀, составляющим 4,42 нМ): 1: 4,42 нМ; 2: 44,79 нМ; 3: 5,47 нМ; 4: 4,45 нМ; 6: 16,46 нМ; 7: 34,24 нМ; 8: 12,08 нМ; 9: 24,25 нМ; 10: 25,05 нМ; 11: 35,52 нМ; 12: 130,50 нМ; 13: 97,85 нМ; 14: 56,71 нМ; 15: 5,70 нМ; 16: 132,70 нМ; 17: 38,76 нМ; 18: 48,93 нМ; 19: 66,74 нМ; 20: 76,21 нМ; 21: 252,30 нМ; 22: 302,00 нМ; 23: 242,00 нМ; 24: 23,63 нМ; 25: 54,56 нМ; 26: 5,25 нМ; 27: 19,33 нМ; 28: 18,52 нМ; 29: 16,09 нМ; 30: 34,28 нМ; 31: 49,26 нМ; 32: 21,06 нМ; 33: 189,20 нМ; 34: 31,24 нМ; 35: 20,26 нМ; 36: 21,51 нМ; 37: 9,37 нМ; 38: 3,99 нМ; 39: 70,81 нМ; 40: 20,33 нМ; 41: 13,68 нМ; 42: 18,68 нМ; 43: 32,42 нМ; 44: 21,51 нМ; 45: 23,64 нМ; 46: 87,03 нМ; 47: 82,09 нМ; 48: 46,11 нМ; 49: 33,13 нМ; 50: 42,23 нМ; 51: 17,36 нМ; 52: 61,20 нМ; 53: 23,93 нМ; 54: 45,94 нМ; 55: 30,55 нМ; 56: 1988,00 нМ; 57: 486,90 нМ; 58: 109,30 нМ; 59: 12,30 нМ; 60: 17,37 нМ; 61: 29,81 нМ; 62: 24,46 нМ; 63: 17,20 нМ; 64: 921,70 нМ; 65: 710,50 нМ; 66: 981,60 нМ; 67: 821,90 нМ; 68: 4 93,60 нМ; 69: 21,25 нМ; 70: 24,43 нМ; 71: 38,95 нМ; 72: 328,70 нМ; 73: 23,95 нМ; 74: 37,97 нМ; 75: 26,70 нМ; 76: 35,91 нМ; 77: 35,08 нМ; 78: 41,93 нМ; 79: 42,20 нМ; 80: 38,10 нМ; 81: 27,79 нМ; 82: 43,23 нМ; 83: 53,47 нМ; 84: 54,69 нМ; 85: 17,84 нМ; 86: 9,10 нМ; 87: 41,12 нМ; 89: 110,10 нМ; 90: 354,30 нМ; 91: 37,14 нМ; 92: 26,93 нМ; 93: 75,04 нМ; 94: 113,50 нМ; 95: 21,09 нМ; 96: 410,60 нМ; 97: 212,10 нМ; 98: 89,00 нМ; 99: 287,30 нМ; 100: 92,16 нМ; 101: 466,20 нМ; 102: 113,80 нМ; 103: 1195,00 нМ; 104: 36,50 нМ; 105: 277,40 нМ; 106: 36,24 нМ; 107: 25,73 нМ; 108: 325,30 нМ; 109: 144,60 нМ; 110: 68,65 нМ; 111: 31,07 нМ; 112: 39,47 нМ; 113: 26,79 нМ; 114: 51,96 нМ; 115: 120,50 нМ; 116: 319,70 нМ; 117: 171,60 нМ; 118: 10,44 нМ; 119: 11,64 нМ; 120: 177,30 нМ; 121: 562,40 нМ; 122: 7,81 нМ; 124: 78,20 нМ; 125: 48,81 нМ; 126: 126,50 нМ; 127: 156,60 нМ; 128: 108,50 нМ; 129: 485,00 нМ; 130: 12,00 нМ; 131: 23,72 нМ; 132: 739,30 нМ; 133: 443,00 нМ; 134: 55,13 нМ; 135: 88,77 нМ; 137: 349,50 нМ; 138: 20,41 нМ; 139: 36,18 нМ; 140: 45,89 нМ; 141: 11,63 нМ; 142: 106,00 нМ; 143: 13,23 нМ; 144: 7,77 нМ; 145: 81,89 нМ; 146: 103,60 нМ; 147: 53,32 нМ; 148: 21,76 нМ; 149: 97,26 нМ; 150: 226,60 нМ; 151: 40,85 нМ; 152: 24,68 нМ; 153: 18,80 нМ; 155: 48,24 нМ; 156: 24,78 нМ; 157: 25,73 нМ; 158: 27,29 нМ; 159: 177,90 нМ; 160: 11,58 нМ; 162: 29,51 нМ; 164: 27,73 нМ; 165: 64,38 нМ; 166: 51,18 нМ; 167: 15,79 нМ; 168: 15,38 нМ; 170: 416,40 нМ; 171: 25,03 нМ; 172: 50,34 нМ; 173: 31,25 нМ; 174: 699,30 нМ; 175: 715,60 нМ; 176: 58,42 нМ; 177: 50,59 нМ; 178: 84,61 нМ; 179: 49,11 нМ; 180: 30,67 нМ; 181: 179,70 нМ; 182: 24,74 нМ; 183: 1600,00 нМ; 184: 26,72 нМ; 185: 257,80 нМ; 186: 78,60 нМ; 187: 33,40 нМ; 188: 35,02 нМ; 189: 10,31 нМ; 190: 31,27 нМ; 191: 439,90 нМ; 192: 298,30 нМ; 193: 26,90 нМ; 194: 13,65 нМ; 195: 1530,00 нМ; 196: 34,61 нМ; 197: 84,99 нМ; 198: 62,23 нМ; 200: 72,38 нМ; 201: 41,80 нМ; 202: 345,90 нМ; 203: 1111,00 нМ; 204: 503,80 нМ; 205: 92,19 нМ; 206: 402,80 нМ; 207: 51,11 нМ; 208: 34,76 нМ; 209: 8,79 нМ; 212: 25,96 нМ; 213: 18,62 нМ; 214: 36,66 нМ; 215: 38,42 нМ; 216: 26,42 нМ; 218:

29,32 нМ; 219: 21,59 нМ; 220: 27,50 нМ; 221: 20,57 нМ; 222: 47,57 нМ; 223: 83,59 нМ; 224: 73,16 нМ; 226: 12,46 нМ; 228: 29,07 нМ; 231: 19,61 нМ; 233: 9,72 нМ; 235: 14,97 нМ; 236: 368,60 нМ; 237: 81,97 нМ; 238: 22,84 нМ; 239: 30,94 нМ; 242: 35,50 нМ; 246: 48,29 нМ; 248: 72,39 нМ; 249: 224,40 нМ; 250: 335,70 нМ; 251: 51,62 нМ; 252: 29,26 нМ; 253: 29,15 нМ; 254: 41,77 нМ; 255: 27,94 нМ; 256: 32,64 нМ; 257: 37,84 нМ; 258: 27,73 нМ; 259: 158,30 нМ; 260: 177,90 нМ; 261: 38,77 нМ; 262: 981,90 нМ; 263: 754,60 нМ; 264: 979,70 нМ; 265: 374,30 нМ; 266: 1291,00 нМ; 267: 442,30 нМ; 268: 138,30 нМ; 269: 399,70 нМ; 270: 92,31 нМ; 271: 205,50 нМ; 272: 566,10 нМ; 273: 29,35 нМ; 274: 38,43 нМ; 275: 62,29 нМ; 276: 1808,00 нМ; 277: 16,46 нМ; 278: 585,90 нМ; 279: 39,75 нМ; 280: 96,39 нМ; 281: 57,87 нМ; 282: 23,74 нМ; 283: 68,93 нМ; 284: 106,40 нМ; 285: 303,30 нМ; 286: 56,94 нМ; 287: 150,50 нМ; 288: 176,50 нМ; 289: 65,82 нМ; 290: 34,18 нМ; 291: 69,80 нМ; 292: 90,25 нМ; 293: 130,20 нМ; 294: 109,80 нМ; 295: 143,20 нМ; 298: 82,52 нМ; 299: 44,31 нМ; 301: 357,00 нМ; 302: 696,00 нМ; 303: 17,11 нМ; 304: 69,02 нМ; 305: 17,11 нМ; 306: 62,90 нМ; 307: 59,18 нМ; 308: 34,50 нМ; 311: 43,50 нМ; 312: 31,55 нМ; 313: 141,50 нМ; 314: 269,70 нМ; 315: 23,94 нМ; 316: 63,76 нМ; 317: 104,00 нМ; 318: 95,17 нМ; 319: 16,51 нМ; 323: 49,56 нМ; 324: 22,46 нМ; 325: 34,05 нМ; 328: 35,37 нМ; 330: 70,08 нМ; 332: 42,26 нМ; 333: 16,28 нМ; 334: 79,94 нМ; 335: 14,45 нМ; 336: 101,70 нМ; 337: 1689,00 нМ; и 338: 32,15 нМ.

Пример 3: Определение K_i посредством связывания радиолиганда.

Анализ связывания с радиолигандом выполнялся с использованием коммерчески доступного агониста адренергического рецептора [125 I] цианопиндолола в качестве радиолиганда и неспецифическое связывание определяли в присутствии немеченого L-748337 при насыщающей концентрации, составляющей 10 мкМ. Для бета-3 адренергического рецептора радиолиганд используется в анализе в конечной концентрации, составляющей 0,4 нМ. Мембранные гранулы, полученные из клеток CHO-K1, стабильно экспрессирующих рекомбинантные бета-3 адренергические рецепторы, получили с использованием стандартных способов и хранили при -80°C . Мембраны разморозили на льду и повторно суспендировали в аналитическом буфере (20 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl_2) посредством гомогенизации в гомогенизаторе Даунса. Конкурентные эксперименты состоят из добавления 145 мкл мембран, 50 мкл запаса радиолиганда и 5 мкл тестируемого соединения, разведенного в DMSO, на 96-луночные планшеты для микротитрования. Плиты инкубировали в течение одного часа при комнатной температуре и анализ закончили быстрой фильтрацией Perkin Elmer GF/C, планшеты предварительно обрабатывали 0,5% PEI под давлением вакуума с использованием 96-луночного фильтрационного устройства Packard. Планшеты быстро промыли несколько раз ледяным буфером для анализа и затем высушивали в течение ночи при 45°C . Наконец, в каждую лунку добавили 25 мкл сцинтилляционного коктейля BetaScint, и планшеты подсчитали в сцинтилляционном счетчике Packard TopCount. В каждом конкурентном исследовании тестовые соединения дозировали в восьми-десяти концентрациях с трехкратным определением при каждой тестовой концентрации. Эталонное соединение, как правило, изопротеренол, включено в каждый эксперимент для целей контроля качества.

Грубые показатели от сцинтилляционных счетчиков точно соответствуют программе нелинейной аппроксимации методом наименьших квадратов для получения значений IC_{50} . Значения K_i определяются по значениям IC_{50} с использованием уравнения Ченга-Прусоффа и радиолиганда Kd. Средние значения K_i и доверительные интервалы 95% вычисляются из среднего значения $\log(K_i)$.

Пример 4: Антагонисты адренергических рецепторов Beta-3 в здоровых моделях и моделях с хронической сердечной недостаточностью.

Антагонисты рецепторов бета-3 были оценены на предмет влияния на сократительную способность сердца у здоровых крыс и крыс с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Поскольку экспрессия бета-3-адренергического рецептора слаба в здоровом сердце крысы, были оценены соединения для способности ослаблять отрицательные сократительные эффекты агониста BRL 37344 бета-3 адренергического рецептора (Tocris Bioscience, Бристоль, Великобритания) у здоровых крыс. Поскольку экспрессия бета-3-адренергического рецептора выше в сердце крысы с ХСН (хронической сердечной недостаточностью), соединение было оценено на способность улучшать сократительную способность по сравнению с исходным уровнем в этой ХСН модели крыс.

Инфаркт миокарда был индуцирован у самцов крыс Sprague-Dawley посредством осуществления лигирования левой коронарной нисходящей артерии. Крыс подвергли анестезии с использованием изофлуранового испарителя (Summit Medical, 5% индукции и 2-3% в процессе оперативного вмешательства), интубировали и разместили на искусственной вентиляции легких (кат. № 55-0000, Harvard Apparatus, Холлистон, штат Массачусетс), подавая 2-3% изофлурана в кислороде при объеме вдоха 2,5 мл/удар со скоростью 70 ударов в минуту. Был сделан 2-сантиметровый надрез, чтобы вскрыть грудь с использованием кровоостанавливающего зажима. Левую коронарную нисходящую артерию лигировали с использованием шовного материала 7-0 Prolene в 3 мм от точки начала левой коронарной нисходящей артерии. Затем грудь закрыли с использованием шелкового шовного материала 4-0 (кат. № 1677G, Ethicon, Сомервилль, штат Нью-Джерси), и крыс сняли с искусственной вентиляции легких и поместили в домашнюю клетку после начала самостоятельного дыхания.

Сердечную недостаточность оценивали еженедельно после оперативного вмешательства посред-

вом тестирования нарушения функции левого желудочка с использованием эхокардиографии. Конечно-диастолический объем левого желудочка (LVEDV) и конечно-систолический объем левого желудочка (LVESV) измерялись по меньшей мере в течение трех последовательных сердечных циклов в изображениях с длинными осями. Фракцию выброса (EF%) рассчитали по следующей формуле: $EF\% = (LVEDV - LVESV) / LVEDV$. Фракция выброса $<30\%$ использовалась при прекращении сердечной недостаточности.

Прямое определение функции левого желудочка было использовано для всех крыс для оценки влияния соединений на сократительную способность левого желудочка. Катетеризация правой каротидной артерии использовалась для измерений сократительной способности. Крысам анестезировали внутрибрюшинную инъекцию INACTIN® (кат. № T-133, Sigma, Сент-Луис, Миссури) (100 мг/кг массы тела) и катетер давления Millar MIKRO-TIP® (кат. № SPR-320NR, Millar, Inc., Хьюстон, штат Техас) пропустили через сонную артерию в левый желудочек. Давление левого желудочка (LVP) контролировали с использованием LabChart с системой сбора данных POWERLAB® (ADInstruments, Сидней, Австралия).

Для введения соединения использовали катетеризацию яремной вены. В яремную вену ввели силатический катетер (кат. № 427411, BD, Франклин Лейке, штат Нью-Джерси), а правый венозный катетер присоединили к автоматизированной системе доставки лекарственного средства (11 Plus Syringe Pump, Harvard Apparatus, Холлистон, Массачусетс).

В здоровых крыс вводили 3 мг/кг, 10 мг/кг, 30 мг/кг или 60 мг/кг тестируемых соединений, начиная с 30-45 минут после имплантации катетера. Болюсную инъекцию BRL 37344 (3 мкг/кг) вводили через левую яремную вену 15-20 минут после начала капельного вливания тестового соединения и за пять минут до прекращения капельного вливания соединения. Образец крови (800 мкл) был взят из левого венозного катетера через пять минут после болюсной инъекции BRL 37 34 4 (Фиг. 25).

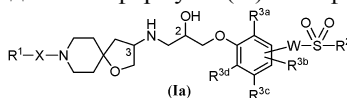
Развитие XCH контролировалось эхокардиографией у крыс после вызванного операцией инфаркта миокарда. Когда EF% упал ниже 30% (как правило, через 3-5 месяцев после лигирования артерии), каждое животное приготавливали к испытанию на лекарственное средство. Носитель вводили в течение 10 минут после стабилизации. Затем в течение 10 минут вводили 10 мг/кг тестируемого соединения с последующим введением 30 мг/кг в течение 10 минут. Затем сразу же после каждого 10-минутного капельного вливания препарата, из левого венозного катетера брали образец крови (800 микролитров цельной крови), чтобы контролировать концентрации тестируемого соединения в плазме (Фиг. 26).

Соединение 123 (Фиг. 27), соединение 310 (Фиг. 28), соединение 163 (Фиг. 29), соединение 154 (Фиг. 30) и соединение 88 (Фиг. 31) в зависимости от дозы ингибировали отрицательный эффект адренергического рецептора бета-3 агониста BRL в отношении LVP у здоровых крыс. Кроме того, соединение 88 продемонстрировало тенденцию к улучшению сократительной способности с увеличением дозировки у крысы с XCH (Фиг. 32).

Специалисты в данной области техники поймут, что различные модификации, добавления, замены и варианты иллюстративных примеров, изложенных в данном документе, могут быть сделаны без отклонения от сущности

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей



где

X представляет собой $-SO_2-$, $-C(=O)-$ или $-CH_2C(=O)-$;

W отсутствует или представляет собой C_1-C_3 алкилен;

R^1 представляет собой арил или гетероарил, при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкила, amino, циано, C_3-C_7 циклоалкила, C_1-C_6 галоалкила, галогена, гидроксила, оксо и сульфоамила; и при этом указанный C_1-C_6 алкил и C_3-C_7 циклоалкил, каждый, необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилкарбоксамиды, $-Y-C_3-C_7$ -циклоалкила, $-Y-C_1-C_6$ -алкилен-Z, C_1-C_6 алкиламино, C_1-C_6 галоалкиламино и гетероциклила;

Y независимо выбран из $-O-$, $-NH-$ и $-N-(C_1-C_4\text{-алкил})-$;

Z независимо выбран из гидроксила, C_1-C_6 алкокси, amino, C_1-C_6 алкиламино и C_2-C_6 диалкиламино;

R^2 выбран из C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, гетероциклила и C_1-C_6 галоалкила; причем каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкиленгидроксила, amino, арила, C_3-C_7 циклоалкила, циано, C_3-C_7 галоциклоалкила, гидроксила и оксо; а также

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} каждая независимо представляет собой H или галоген; где "арил" относится к кольцевой системе, содержащей от 6 до 12 атомов углерода, которые могут содержать одно кольцо, два конденсированных кольца или два кольца, соединенных посредством одинарной связи и при этом по

меньшей мере одно кольцо является ароматическим; и

"гетероарил" относится к кольцевой системе, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов, которая может содержать одно кольцо, два конденсированных кольца, два кольца, соединенных одинарной связью, или три конденсированных кольца, и где по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный из O, S и N, где N необязательно замещен H, C₁-C₄ ацилом или C₁-C₄ алкилом и по меньшей мере одно кольцо является ароматическим; и

"гетероцикл" относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 8 кольцевых атомов, где один, два или три кольцевых атома являются гетероатомами, выбранными из O, S и N, где N необязательно замещен H, C₁-C₄ ацилом или C₁-C₄ алкилом.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X представляет собой -SO₂-.

3. Соединение по п.1 или 2, отличающееся тем, что W отсутствует.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что Y представляет собой -NH-.

5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что Z представляет собой C₁-C₆ алкокси.

6. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ представляет собой арил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, циано, C₃-C₇ циклоалкила, C₁-C₆ галоалкила, галогена и сульфамоида; и при этом указанные C₁-C₆ алкил и C₃-C₇ циклоалкил, каждый, необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C₁-C₆ алкилкарбоксамида, -NH-C₃-C₇-циклоалкила, -NH-C₁-C₆-алкилен-NH₂, -NH-C₁-C₆-алкилен-O-C₁-C₆-алкила, C₁-C₆ алкиламино, C₁-C₆ галоалкиламино и гетероцикла.

7. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ выбран из 5,6,7,8-тетрагидронафталинида, бифенила, нафталинида и фенила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метилпропан-2-ила, брома, хлора, циано, циклопропила, этокси, этила, фтора, изопропокси, метокси, метила, пропан-2-ила, сульфамоида и трифторметила; и при этом указанные 2-метилпропан-2-ил, циклопропил, этил, метил и пропан-2-ил, каждый, необязательно замещены одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2,2-трифторэтиламино, 2-аминоэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 3-аминопропиламино, ацетамидо, amino, азетидин-1-ила, бутиламино, циклобутиламино, этиламино, изобутиламино, изопропиламино, метиламино, морфолино, пропиламино, трет-бутиламино и трет-пентамина.

8. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ выбран из 5,6,7,8-тетрагидронафталинида, бифенила, нафталинида и фенила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из (2,2,2-трифторэтиламино)метила, (2-аминоэтиламино)метила, (2-метоксиэтиламино)метила, (3-аминопропиламино)метила, (бутиламино)метила, (циклобутиламино)метила, (этиламино)метила, (изобутиламино)метила, (изопропиламино)метила, (метиламино)метила, (пропиламино)метила, (трет-бутиламино)метила, (трет-пентамина)метила, 1-амино-2-метилпропан-2-ила, 1-аминоциклопропила, 2-ацетамидоэтила, 2-аминоэтила, 2-аминопропан-2-ила, аминометила, азетидин-1-илметила, брома, хлора, циано, этокси, фтора, изопропокси, метокси, метила, морфолинометила, сульфамоида и трифторметила.

9. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ выбран из 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ила, бифенил-3-ила, бифенил-4-ила, нафтален-2-ила и фенила; при этом каждый, необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из (2,2,2-трифторэтиламино)метила, (2-аминоэтиламино)метила, (2-метоксиэтиламино)метила, (3-аминопропиламино)метила, (бутиламино)метила, (циклобутиламино)метила, (этиламино)метила, (изобутиламино)метила, (изопропиламино)метила, (метиламино)метила, (пропиламино)метила, (трет-бутиламино)метила, (трет-пентамина)метила, 1-амино-2-метилпропан-2-ила, 1-аминоциклопропила, 2-ацетамидоэтила, 2-аминоэтила, 2-аминопропан-2-ила, аминометила, азетидин-1-илметила, брома, хлора, циано, этокси, фтора, изопропокси, метокси, метила, морфолинометила, сульфамоида и трифторметила.

10. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ выбран из 1-этоксинафтален-2-ила, 3-(трифторметил)фенила, 3-бром-2-метилфенила, 3-бром-4-метоксифенила, 3-бромфенила, 3-хлорфенила, 3-цианофенила, 3-фторфенила, 3-метоксифенила, 4'-((2,2,2-трифторэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-аминоэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-метоксиэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((3-аминопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((циклобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((этиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((метиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((пропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-пентамина)метил)бифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)бифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)бифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминопропан-2-ил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метилбифенил-

3-ила, 4'-(аминометил)-3'-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этокси-3'-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-изопропоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-5-метоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-метоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-4-ила, 4'-(азетидин-1-илметил)бифенил-3-ила, 4'-(морфолинометил)бифенил-3-ила, 4'-(сульфамоил)бифенил-3-ила, 4-бром-3-метилфенила, 4-этокси-4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-метилбифенил-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидронафтален-2-ила, 5-хлорнафтален-2-ила, 6-хлорнафтален-2-ила, м-толила, нафтален-2-ила и фенила.

11. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ представляет собой гетероарил, обязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ алкила, amino, C₃-C₇ циклоалкила, C₁-C₆ галоалкила, галогена, гидроксила и оксо; и при этом указанный C₁-C₆ алкил необязательно, замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino и C₁-C₆ алкокси.

12. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ выбран из (1Н-пиразолил)фенила, (1Н-пиразолил)пиридинила, (пиридинил)фенила, (пиримидинил)фенила, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-*b*]пиазинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,4-дигидрохинолинила, 1Н-бензо[*d*]имидазолила, 1Н-индазолила, 1Н-индолила, 1-пиразоло[4,3-*b*]пиридинила, 1Н-пиразолила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридинила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-*b*]пиридинила, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинила, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 2,3-дигидробензофуранила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазинила, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридинила, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинила, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинила, (фенил)пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила, 6,7'-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-ила, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазолила, бензофуранила, хроманила, изохинолинила, изоксазолила, фенилтиофенила, пиридинила, пирроло[1,2-*a*]пиримидинила, хинолинила и тиазолила; при этом каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, брома, хлора, циклопропила, этила, фтора, гидроксид, метокси, метила, оксо, пропан-1-ила и трифторметила; и при этом указанные этил и метил каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: amino и метокси.

13. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ выбран из (1Н-пиразолил)фенила, (1Н-пиразолил)пиридинила, (пиридинил)фенила, (пиримидинил)фенила, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-*b*]пиазинила, 1,2-дигидрохинолинила, 1,4-дигидрохинолинила, 1Н-бензо[*d*]имидазолила, 1Н-индазолила, 1Н-индолила, 1-пиразол[4,3-*b*]пиридинила, 1Н-пиразолила, 1Н-пиррол[2,3-*b*]пиридинила, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридинила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-*b*]пиридинила, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазинила, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинила, 2,3-дигидробензофуранила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазинила, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридинила, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинила, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридинила, (фенил)пиридинила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолинила, 6,7'-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-ила, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазолила, бензофуранила, хроманила, изохинолинила, изоксазолила, фенилтиофенила, пиридинила, пирроло[1,2-*a*]пиримидинила, хинолинила и тиазолила; при этом каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метоксиэтила, amino, amino-метила, брома, хлора, циклопропила, этила, фтора, гидроксид, метокси, метила, оксо, пропан-1-ила и трифторметила.

14. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ выбран из 1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-*b*]пиазин-7-ила, 1,2-дигидрохинолин-6-ила, 1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1Н-бензо[*d*]имидазол-5-ила, 1Н-индазол-5-ила, 1Н-индол-2-ила, 1Н-индол-3-ила, 1Н-индол-5-ила, 1Н-индол-6-ила, 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ила, 1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-6-ила, 2,3-дигидро-[1,4]диоксина[2,3-*b*]пиридин-7-ила, 2,3-дигидро-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ила, 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-7-ила, 2,3-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3-(1Н-пиразол-4-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-6-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-7-ила, 3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-6-ила, 3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-ила, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ила, 3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 5-(1Н-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(фенил)пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-ила, бензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, хроман-6-ила, хроман-7-ила, изохинолин-5-ила, изоксазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пирроло[1,2-*a*]пиримидин-3-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила, хинолин-7-ила и тиазол-4-ила; при этом каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метоксиэтила, amino, amino-метила, брома, хлора, циклопропила, этила, фтора, гидроксид, метокси, метила, оксо, пропан-1-ила и трифторметила.

15. Соединение по любому из пп.1-5, отличающееся тем, что R¹ выбран из (R)-1,3-диметил-2,3-

дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, (S)-1,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-(2-метоксиэтил)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,3,3-триметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-6-ила, 1,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидропиридо[3,2-b]пиразин-7-ила, 1,6-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1,8-диметил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-этил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-5-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-6-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1-этил-8-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 1H-бензо[d]имидазол-5-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-индол-2-ила, 1H-индол-3-ила, 1H-индол-5-ила, 1H-индол-6-ила, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ила, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ила, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ила, 1-метил-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 1-метил-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 2,3-дигидро[1,4]диоксино[2,3-b]пиридин-7-ила, 2,3-дигидро-1H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-аминотиазол-4-ила, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ила, 3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(2-метилпиридин-4-ил)фенила, 3-(3-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(4-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(5-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)фенила, 3-(6-аминопиридин-3-ил)фенила, 3-(6-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-6-ила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ила, 3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ила, 3-оксо-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 4-гидрокси-6-метилхинолин-3-ила, 4-гидрокси-7-метилхинолин-3-ила, 4-гидрокси-8-метилхинолин-3-ила, 4-гидроксихинолин-3-ила, 4-метоксихинолин-3-ила, 4-метил-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-6-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-7-ила, 4-метил-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-ила, 4-оксо-1,4-дигидрохинолин-3-ила, 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(4-(аминометил)фенил)пиридин-3-ила, 5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-ила, 5-бром-6-хлорпиридин-3-ила, 5-бромпиридин-3-ила, 5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-3-ила, 5-фенилтиофен-2-ила, 6-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 7-хлорбензо[c][1,2,5]оксадиазол-4-ила, 7-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, 8-фтор-4-гидроксихинолин-3-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, хроман-6-ила, хроман-7-ила, изохинолин-5-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пирроло[1,2-a]пиримидин-3-ила, хинолин-3-ила, хинолин-6-ила и хинолин-7-ила.

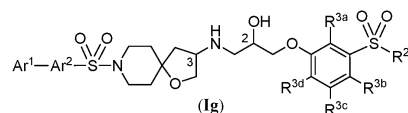
16. Соединение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что R^2 выбран из 1,1-дифторэтила, 1-фторэтила, 2-метилпропан-2-ила, 3,3,3-трифторпропила, 4,4,4-трифторбутила, азетидин-3-ила, циклобутила, циклопентила, циклопропила, этила, фторметила, изобутила, изопентила, изопропила, метила, оксетан-3-ила, пропан-1-ила, втор-бутила и винила; каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2,2-дифторциклопропила, amino, циано, циклобутила, циклогексила, циклопропила, этокси, гидроксид, гидроксиметила, метокси, оксо и фенила.

17. Соединение по любому из пп.1-15, отличающееся тем, что R^2 выбрана из 1-(гидроксиметил)циклобутила, 1-(гидроксиметил)циклопропила, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтила, 1-фторэтила, 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила, 2-амино-2-оксоэтила, 2-гидроксиэтила, 3-амино-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 3-метоксипропила, циклобутила, циклопропила, циклопропилметила, этила, изобутила, изопропила, метоксиметила, метила и пропан-1-ила.

18. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждый независимо, представляет собой H или F.

19. Соединение по любому из пп.1-17, отличающееся тем, что R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждый, представляет собой H.

20. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Ig) и их фармацевтически приемлемых солей:



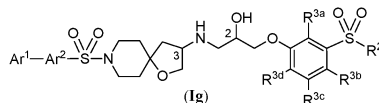
где

Ar^1 и Ar^2 независимо представляют собой 1H-пиразолил, фенил, пиридинил, пиримидинил и тиофенил, при этом каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкила, amino, C_3 - C_7 циклоалкила, C_1 - C_6 галоалкила, галогена и сульфамойла; и при этом указанные C_1 - C_6 алкил и C_3 - C_7 циклоалкил каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, C_1 - C_6 алкилкарбоксиамида, -NH- C_3 - C_7 циклоалкила, -NH- C_1 - C_6 -алкилен-NH₂, -NH- C_1 - C_6 -алкилен-O- C_1 - C_6 -алкила, C_1 - C_6 алкиламино, C_1 - C_6 галоалкиламино и гетероцикла;

R^2 выбран из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_7 циклоалкила и C_1 - C_6 галоалкила; каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкиленгидроксила, amino, гидроксидила и оксо; а также

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждый независимо, представляет собой H или галоген.

21. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Ig) и их фармацевтически приемлемых солей



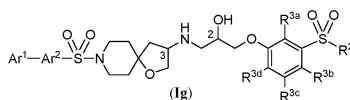
где

Ar^1 и Ar^2 вместе образуют группу, выбранную из (1H-пиразолил)фенила, (1H-пиразолил)пиридинила, (фенил)пиридинила, (пиридинил)фенила, (пиримидинил)фенила, бифенила и фенилтиофенила, при этом каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из 2-метилпропан-2-ила, amino, циклопропила, этокси, этила, фтора, изопропокси, метокси, метила, n-пропила, пропан-2-ила, сульфамоида и трифторметила; и при этом указанные 2-метилпропан-2-ил, циклопропил, этил, метил и пропан-2-ил, каждый необязательно, замещены 2,2,2-трифторэтиламино, 2-аминоэтиламино, 2-метоксиэтиламино, 3-аминопропиламино, ацетамидо, amino, азетидин-1-илом, бутиламино, циклобутиламино, этиламино, изобутиламино, изопропиламино, изопропиламино, метиламино, морфолино, пропиламино, трет-бутиламино и трет-пентиламино;

R^2 выбран из 1,1-дифторэтила, 2-метилпропан-2-ила, циклопропила, этила, изопропила и метила; каждый необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из amino, гидроксидила, гидроксиметила, метокси и оксо; а также

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждая, представляет собой H.

22. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Ig) и их фармацевтически приемлемых солей



где

Ar^1 и Ar^2 вместе образуют группу, выбранную из 3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(1-пропил-1H-пиразол-4-ил)фенила, 3-(2-метилпиридин-4-ил)фенила, 3-(3-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(4-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(5-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)фенила, 3-(6-аминопиридин-3-ил)фенила, 3-(6-фторпиридин-2-ил)фенила, 3-(6-метилпиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-2-ил)фенила, 3-(пиридин-3-ил)фенила, 3-(пиридин-4-ил)фенила, 3-(пиримидин-5-ил)фенила, 4-((2,2,2-трифторэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-аминоэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((2-метоксиэтиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((3-аминопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((циклобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((этиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изобутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((изопропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((метиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((пропиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-бутиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-((трет-пентиламино)метил)бифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)бифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(1-аминоциклопропил)бифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(2-ацетамидоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(2-аминоэтил)бифенил-3-ила, 4'-(2-аминопропан-2-ил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-2-метилбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-3-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-4-изопропоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-5-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-этоксифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-фторбифенил-3-ила, 4'-(аминометил)-6-метоксибифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-3-ила, 4'-(аминометил)бифенил-4-ила, 4'-(азетидин-1-илметил)бифенил-3-ила, 4'-(морфолинометил)бифенил-3-ила, 4-(пиридин-2-ил)фенила, 4-(пиридин-3-ил)фенила, 4-(пиридин-4-ил)фенила, 4-(сульфамойл)бифенил-3-ила, 4-этоксифенил-4'-(изопропиламино)метилбифенил-3-ила, 4'-метилбифенил-3-ила, 5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-3-ила, 5-(4-аминометил)фенилпиридин-3-ила и 5-фенилтиофен-2-ила;

R^2 выбрана из 1-(гидроксиметил)циклопропила, 1,1-дифтор-2-гидроксиэтила, 1-гидрокси-2-метилпропан-2-ила, 2-амино-2-оксоэтила, 2-гидроксиэтила, циклопропила, этила, изопропила, метокси-метила и метила; а также

R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} , каждая, представляет собой H.

23. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Ii) и их фармацевтически приемлемых

[illegible]

ро[4.5]декан-3-иламино)пропан-2-ола (Соединение 88).

32. Соединение по п.1, выбранное из следующего соединения и его фармацевтически приемлемых солей: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфонил)-1-этилхиолин-4(1H)-она (Соединение 297).

33. Соединение по п.1, выбранное из следующего соединения и его фармацевтически приемлемых солей: (S)-1-((R)-8-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-илсульфонил)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-3-иламино)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)пропан-2-ола (Соединение 309).

34. Соединение по п.1, выбранное из следующего соединения и его фармацевтически приемлемых солей: 1-этил-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфонил)хиолин-4(1H)-она (Соединение 310).

35. Соединение по п.1, выбранное из следующего соединения и его фармацевтически приемлемых солей: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфонил)-1-этил-8-метилхиолин-4(1H)-она (Соединение 315).

36. Соединение по п.1, выбранное из следующего соединения и его фармацевтически приемлемых солей: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфонил)хиолин-4(1H)-она (Соединение 326).

37. Соединение по п.1, выбранное из следующего соединения и его фармацевтически приемлемых солей: 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфонил)-1-этил-8-фторхиолин-4(1H)-она (Соединение 333).

38. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 1-этил-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфонил)хиолин-4(1H)-он (Соединение 310).

39. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфо-нил)хиолин-4(1H)-он (Соединение 326).

40. Соединение по п.1, где соединение представляет собой 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфо-нил)-1-этил-8-фторхиолин-4(1H)-он (Соединение 333).

41. Соединение по п.1, где соединение представляет собой гидрохлоридную соль 1-этил-8-фтор-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфонил)хиолин-4(1H)-она (соединение 322).

42. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соль метансульфоновой кислоты и 1-этил-3-((R)-3-((S)-2-гидрокси-3-(3-(метилсульфонил)фенокси)пропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфонил)хиолин-4(1H)-она (Соединение 310).

43. Соединение по п.1, где соединение представляет собой гидрохлоридную соль 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфо-нил)хиолин-4(1H)-она (Соединение 326).

44. Соединение по п.1, где соединение представляет собой гидрохлоридную соль 3-((R)-3-((S)-3-(3-(циклопропилсульфонил)фенокси)-2-гидроксипропиламино)-1-окса-8-азаспи-ро[4.5]декан-8-илсульфо-нил)-1-этил-8-фторхиолин-4(1H)-она (Соединение 333).

45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-44 и фармацевтически приемлемый носитель.

46. Способ получения фармацевтической композиции, включающий стадию смешивания соединения по любому из пп.1-44 с фармацевтически приемлемым носителем.

47. Способ лечения или предупреждения опосредованного бета-3-адренергическим рецептором расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-44; или фармацевтической композиции по п.45.

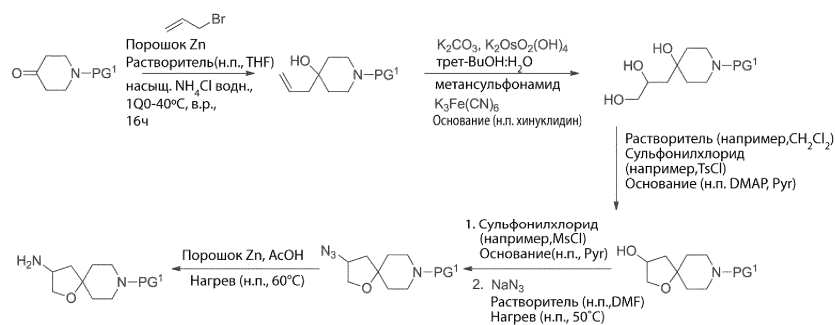
48. Способ лечения или профилактики опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента, включающий введение указанному пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-44; или фармацевтической композиции по п.45; при этом опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство выбрано из списка, состоящего из указанных: сердечная недостаточность; повторный инфаркт; острая сердечная недостаточность; острая декомпенсированная сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; повреждение органа, связанное с сердечной недостаточностью, где повреждение органа выбирают из повреждения почек или почечной недостаточности, проблемы с клапаном сердца, проблемы с сердечным ритмом и/или повреждения печени; сердечная недостаточность из-за дисфункции левого желудочка; сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса; левожелудочковая недостаточность; дисфункция левого желудочка; сердечная недостаточность II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность IV класса с использованием системы

классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $<40\%$ по радионуклидной вентрикулографии и ФВЛЖ $\leq 35\%$ по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии.

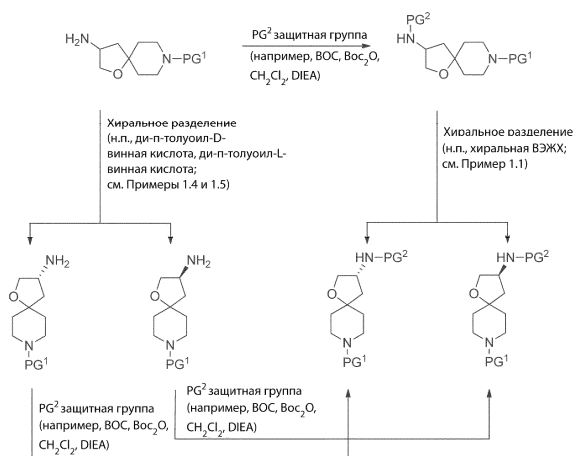
49. Применение соединения по любому из пп.1-44 для изготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения опосредованного бета-3-адренергическим рецептором расстройства у пациента.

50. Применение соединения по любому из пп.1-44 для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента, при этом указанное опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство выбрано из списка, состоящего из указанных: сердечная недостаточность; повторный инфаркт; острая сердечная недостаточность; острая декомпенсированная сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; повреждение органа, связанное с сердечной недостаточностью, где поврежденный орган выбирают из повреждения почек или почечной недостаточности, проблемы с клапаном сердца, проблемы с сердечным ритмом и/или повреждения печени; сердечная недостаточность из-за дисфункции левого желудочка; сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса; после инфаркта миокарда; левожелудочковая недостаточность; дисфункция левого желудочка; сердечная недостаточность II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность IV класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $<40\%$ по радионуклидной вентрикулографии и ФВЛЖ $\leq 35\%$ по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии.

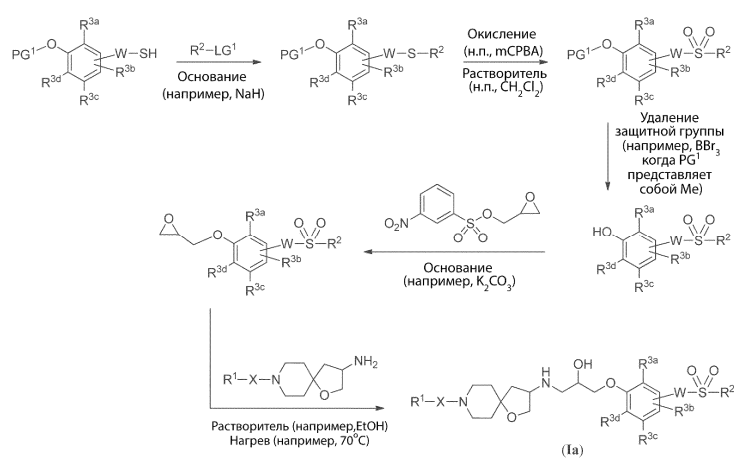
51. Применение соединения по любому из пп.1-44 для лечения или профилактики опосредованного бета-3 адренергическим рецептором расстройства у пациента, при этом указанное опосредованное бета-3 адренергическим рецептором расстройство выбрано из списка, состоящего из указанных: сердечная недостаточность; повторный инфаркт; острая сердечная недостаточность; острая декомпенсированная сердечная недостаточность; хроническая сердечная недостаточность; тяжелая хроническая сердечная недостаточность; повреждение органа, связанное с сердечной недостаточностью, где повреждение органа выбирают из повреждения почек или почечной недостаточности, проблемы с клапаном сердца, проблемы с сердечным ритмом и/или повреждение печени; сердечная недостаточность из-за дисфункции левого желудочка; сердечная недостаточность с нормальной фракцией выброса; левожелудочковая недостаточность; дисфункция левого желудочка; сердечная недостаточность II класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность III класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); сердечная недостаточность IV класса с использованием системы классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA); фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $<40\%$ по радионуклидной вентрикулографии и ФВЛЖ $\leq 35\%$ по эхокардиографии или желудочковой контрастной ангиографии.



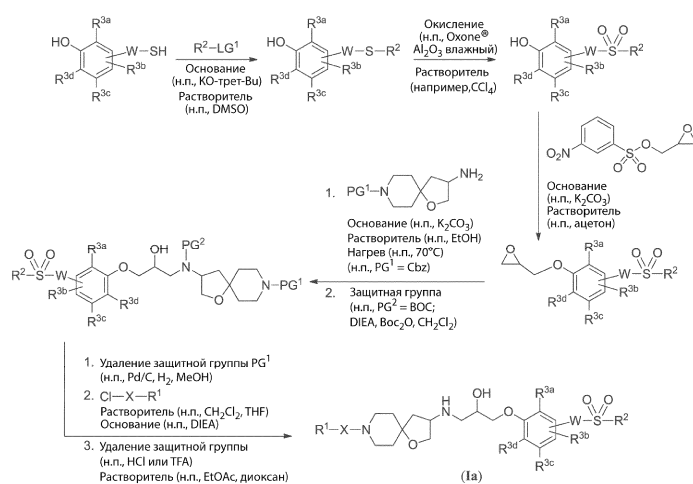
Фиг. 1



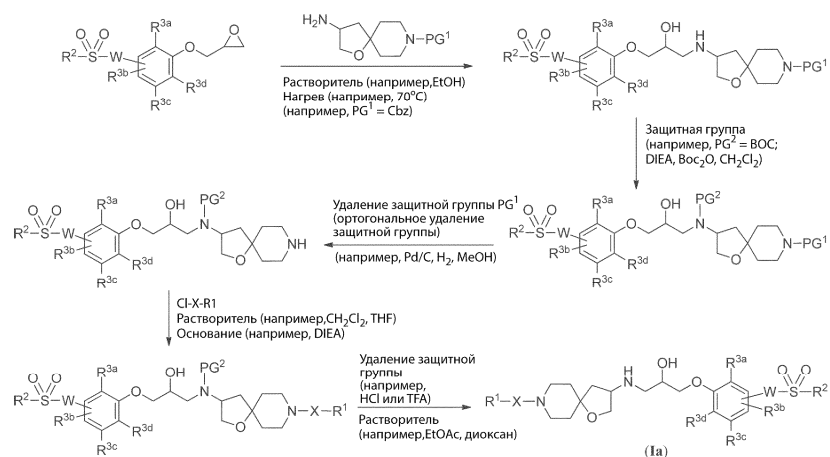
Фиг. 2



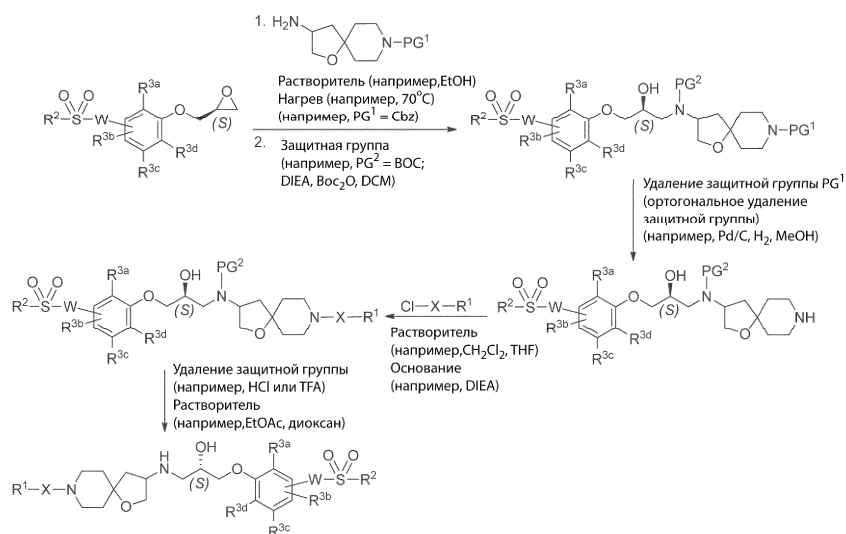
Фиг. 3



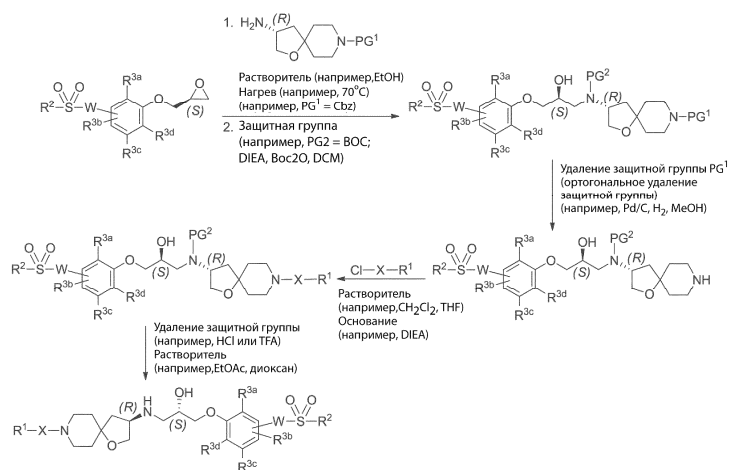
Фиг. 4



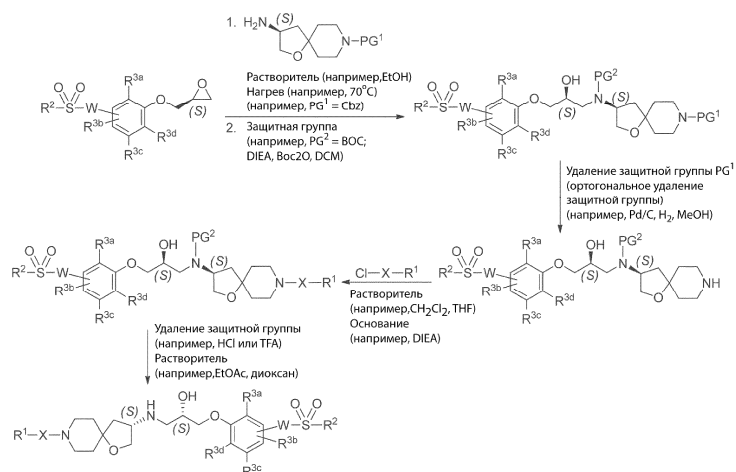
Фиг. 5



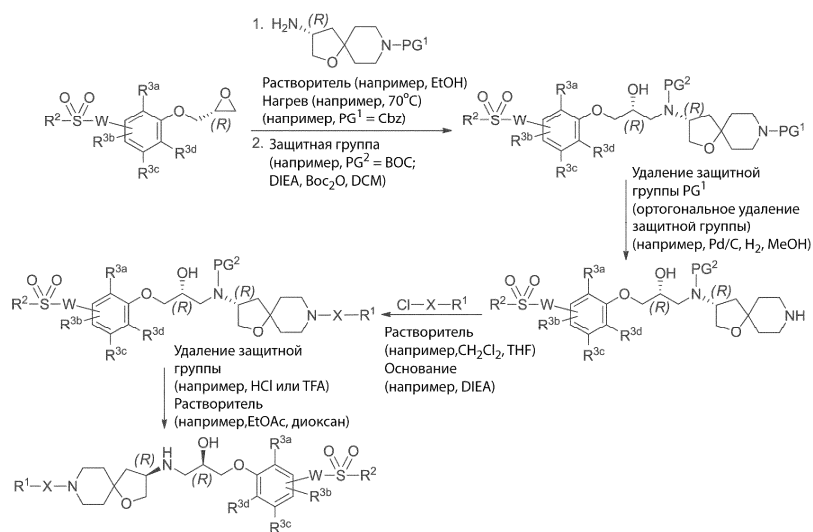
Фиг. 6



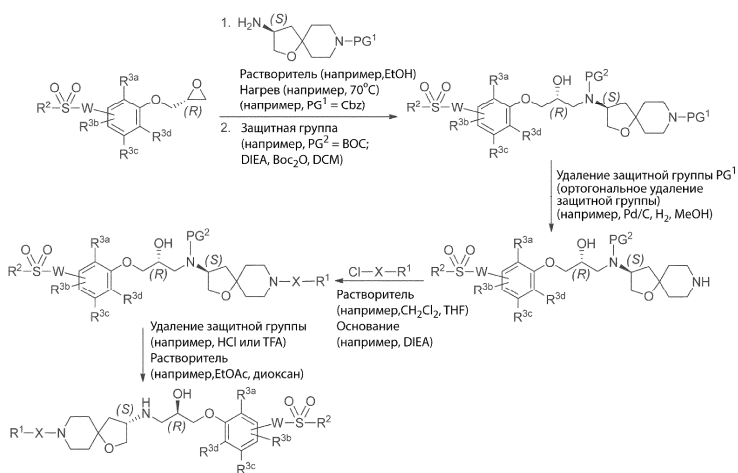
Фиг. 7



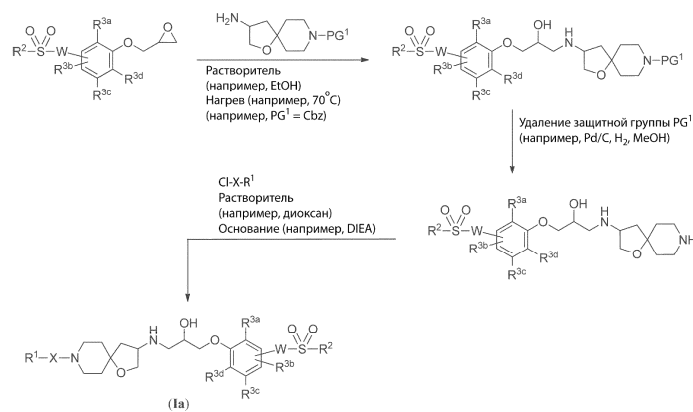
Фиг. 8



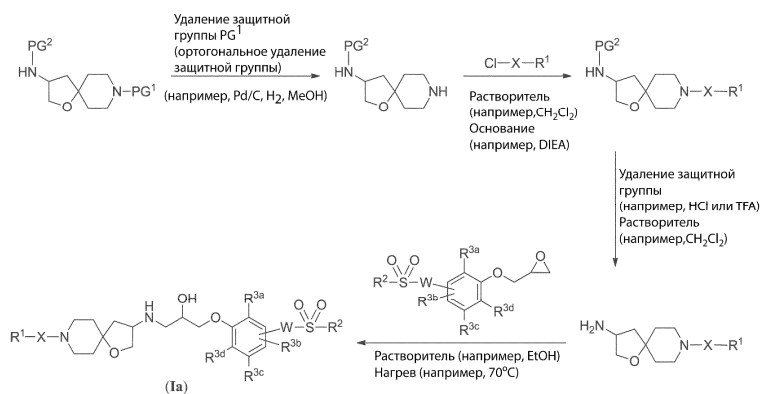
Фиг. 9



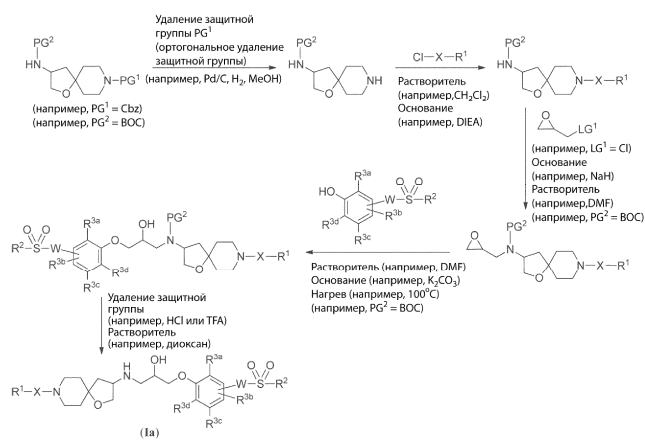
Фиг. 10



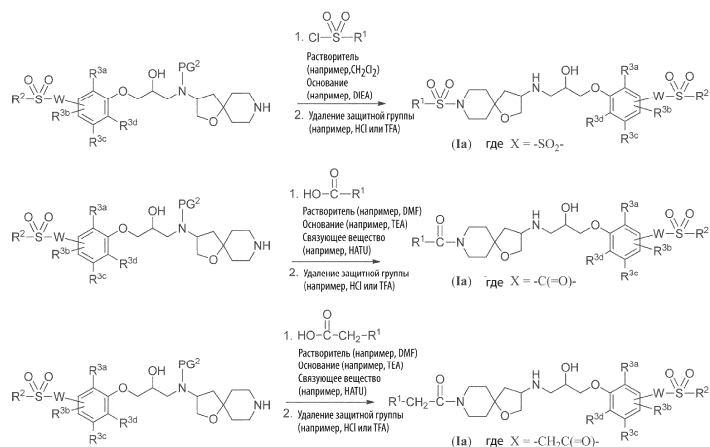
Фиг. 11



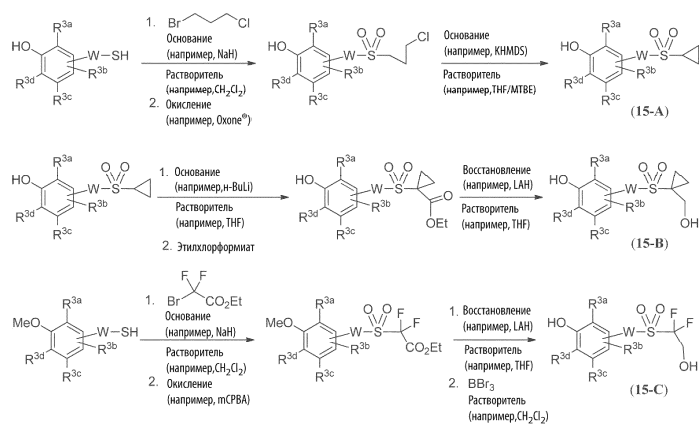
Фиг. 12



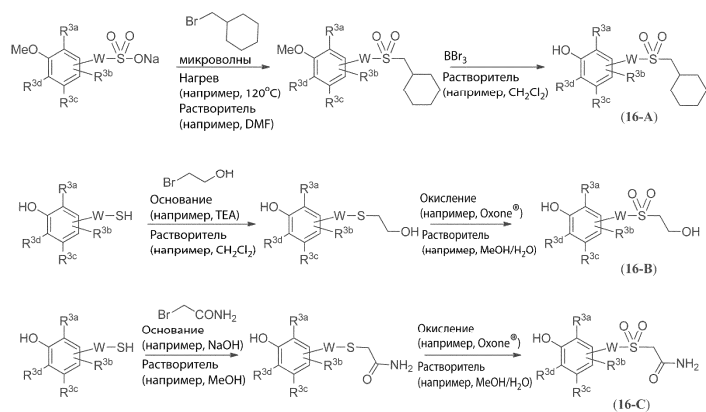
Фиг. 13



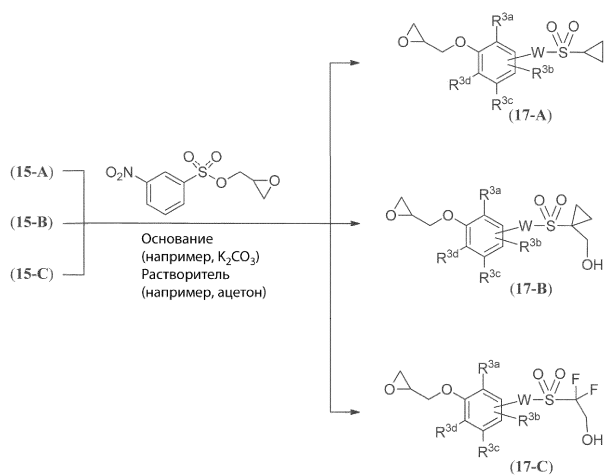
Фиг. 14



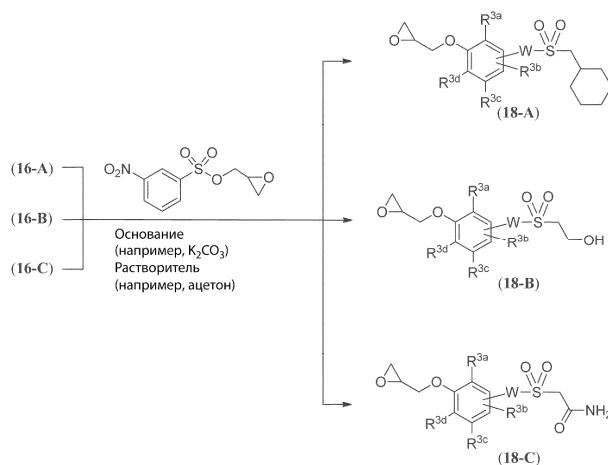
Фиг. 15



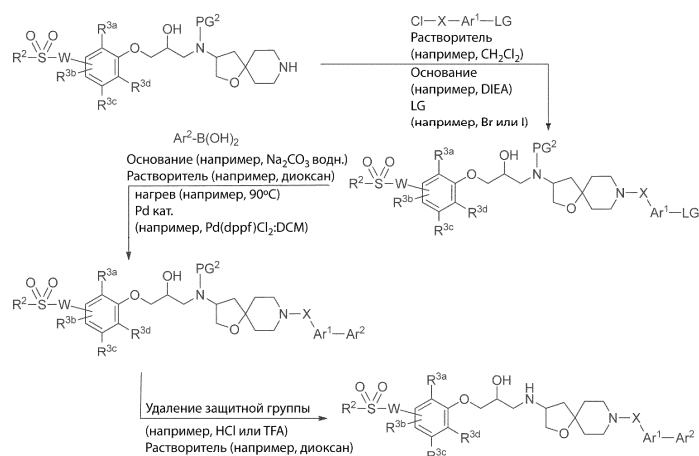
Фиг. 16



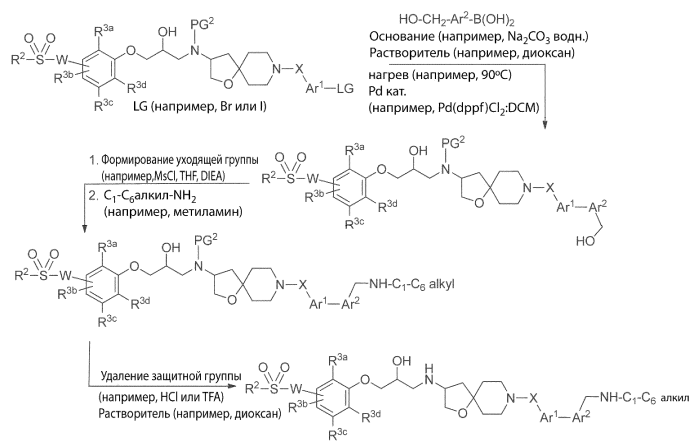
Фиг. 17



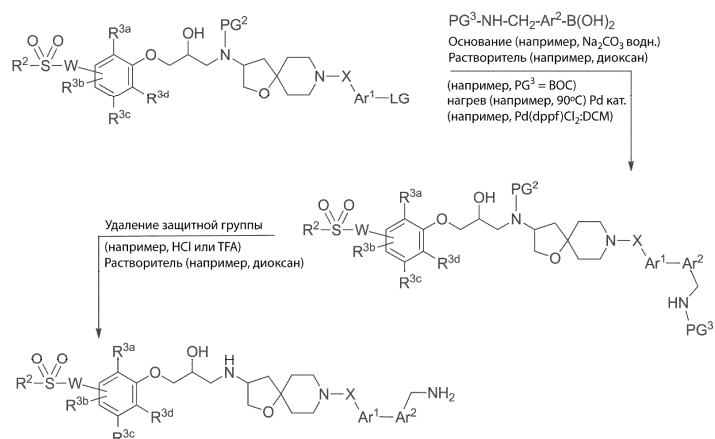
Фиг. 18



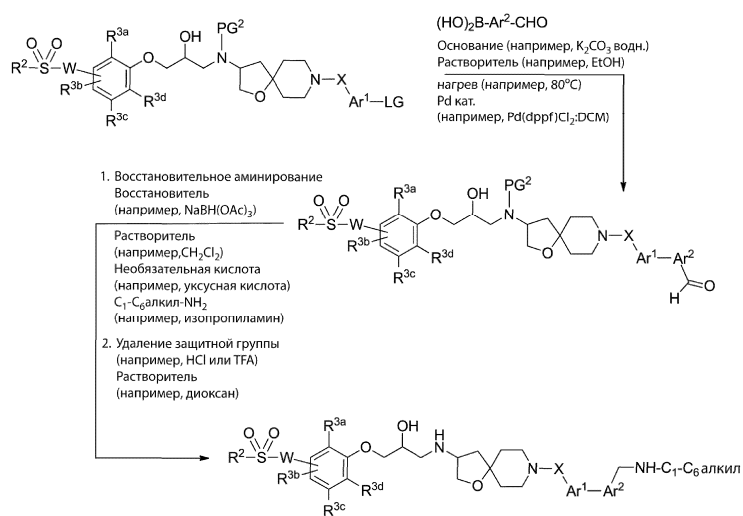
Фиг. 19



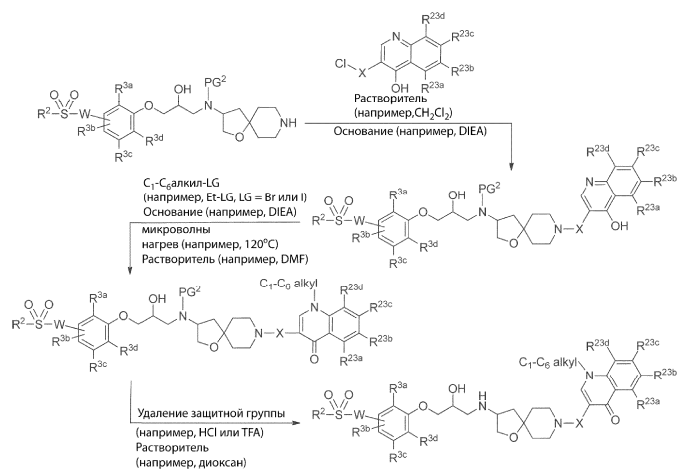
Фиг. 20



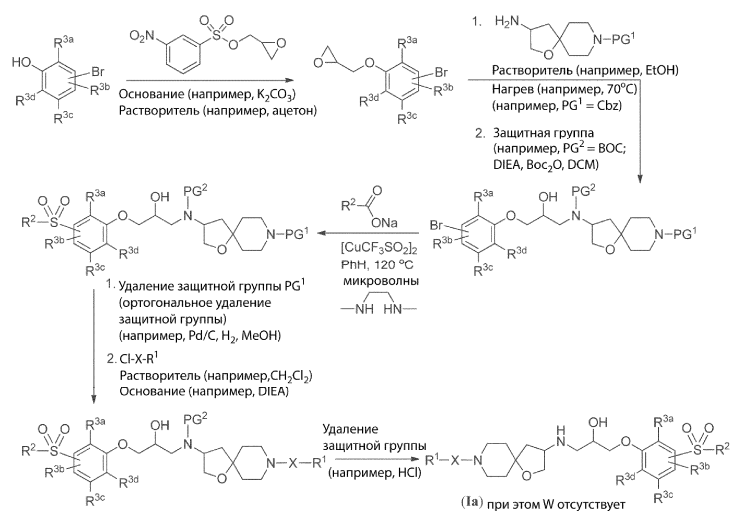
Фиг. 21



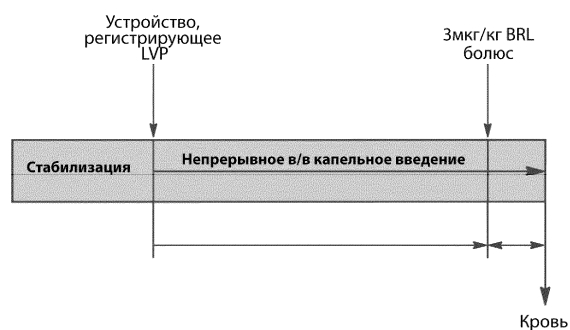
Фиг. 22



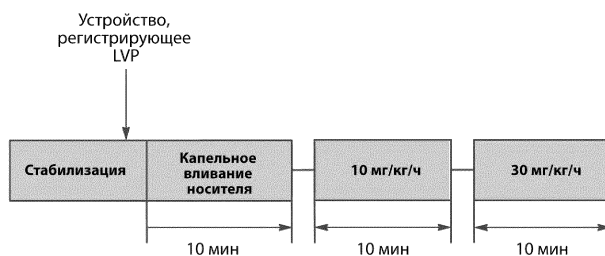
Фиг. 23



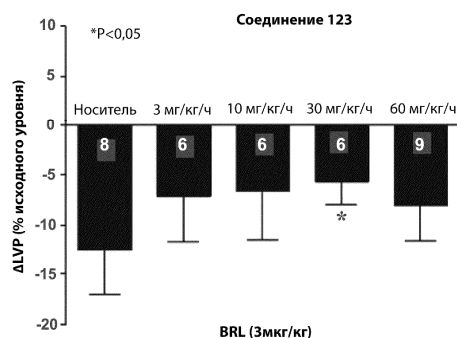
Фиг. 24



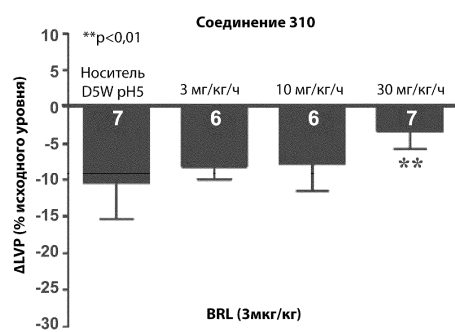
Фиг. 25



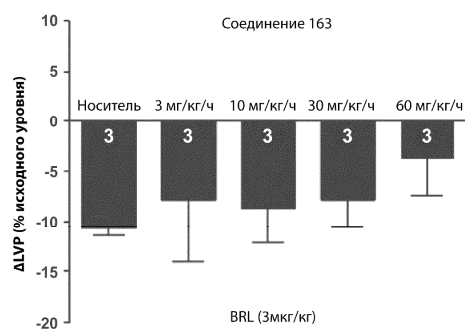
Фиг. 26



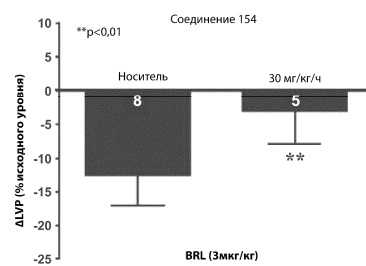
Фиг. 27



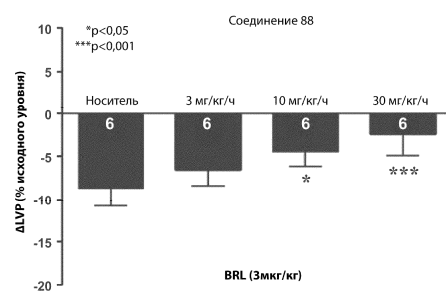
Фиг. 28



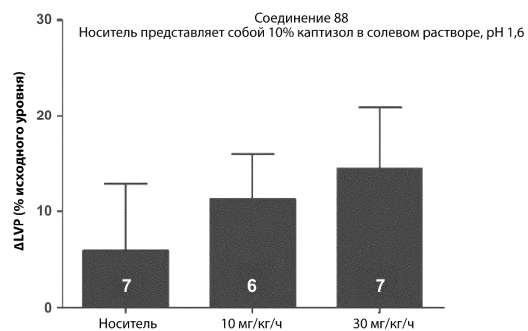
Фиг. 29



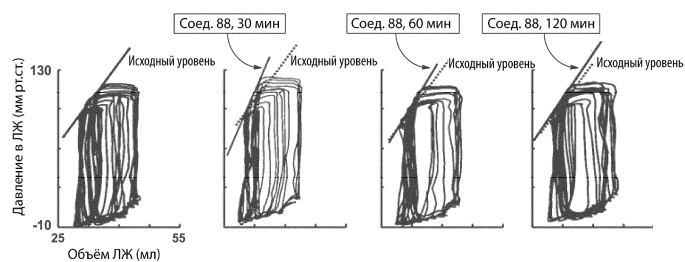
Фиг. 30



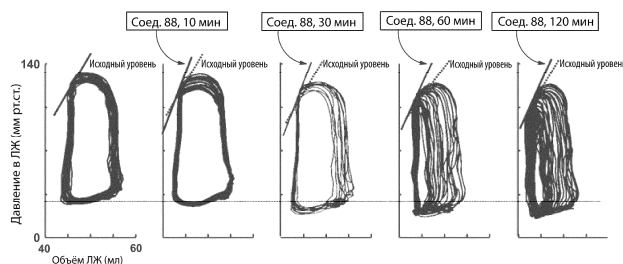
Фиг. 31



Фиг. 32



Фиг. 33А



Фиг. 33В

Показатели гемодинамики	Контроль в здоровом состоянии	После соединения 88		
	Исходный уровень	30 мин	60 мин	120 мин
Частота сердечных сокращений (уд./мин)	108±8	109±7	105±8	108±7
Максимальное значение dP/dt (мм рт.ст./с)	2320±213	2368±147	2240±139	2204±139
Минимальное значение dP/dt (мм рт.ст./с)	-1993±143	-2053±109	-1973±109	-1944±98
Ударный объем сердца (мл)	16.1±2.3	16.8±3.1	17.5±3.3	16.7±2.7
Конечное диастолическое давление ЛЖ (мм рт.ст.)	6.4±2.7	6.0±1.4	7.2±1.6	6.9±2.3
Конечное систолическое давление ЛЖ (мм рт.ст.)	101±8.4	99±3.8	100±5.8	98±3.4
Минимальное давление ЛЖ (мм рт.ст.)	1.7±2.5	-0.8±2.0	0.3±2.1	-0.8±1.9
Конечный диастолический объем ЛЖ (мл)	50.3±9.3	50.7±5.1	51.2±4.2	51.6±5.0
Конечный систолический объем ЛЖ (мл)	34.2±4.8	33.9±3.5	33.7±3.1	34.9±4.0
Постоянная времени релаксации (мсек)	27.9±2.0	25.8±2.6	26.7±2.0	26.7±1.9
E _{ES} (мм.рт.ст./мл)	6.3±1.4	7.6 ±1.0	7.1±0.9	6.4±1.2
M _{SW} (мм.рт.ст.)	73.7±6.3	80.2±5.6	79.5±5.3	72.3±5.3

Значения подразумевают ± SD (n = 4)

E_{ES}: угловой коэффициент линейной зависимости P_{ES}-V_{ES}

M_{SW}: угловой коэффициент зависимости SW-V_{ED}

Фиг. 34



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2