

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202192938** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.06.03

(22) Дата подачи заявки
2020.05.29

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07D 257/06 (2006.01)
C07D 261/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ TEAD И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/855,082; 62/928,931; 62/944,567;
63/025,336**

(32) **2019.05.31; 2019.10.31; 2019.12.06;
2020.05.15**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/035111**

(87) **WO 2020/243423 2020.12.03**

(71) Заявитель:
ИКЕНА ОНКОЛОДЖИ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кастро Альфредо К. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения, их композиции и способы их применения.

A1

202192938

202192938

A1

ИНГИБИТОРЫ TEAD И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно 35 U.S.C. § 119(e) на основании предварительной заявки на патент США № 62/855,082, поданной 31 мая 2019 года; предварительной заявки на патент США № 62/928,931, поданной 31 октября 2019 года; предварительной заявки на патент США № 62/944,567, поданной 6 декабря 2019 года; и предварительной заявки на патент США № 63/025,336, поданной 15 мая 2020 года, полное содержание каждого из указанных источников включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, которые можно применять для ингибирования ассоциированного с усилителем транскрипции домена (англ.: Transcriptional Enhancer Associate Domain, TEAD). В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций при лечении различных заболеваний, состояний и состояний, описанных в настоящем документе.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

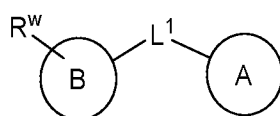
[0003] Yes-ассоциированный белок (YAP) и транскрипционный коактиватор с PDZ-связывающим мотивом (TAZ) являются транскрипционными коактиваторами сети пути Нирро и регулируют клеточную пролиферацию, миграцию и апоптоз. Ингибирование пути Нирро способствует транслокации YAP/TAZ в ядро, где YAP/TAZ взаимодействует с факторами транскрипции TEAD и коактивирует экспрессию генов-мишеней и способствует пролиферации клеток. Гиперактивация YAP и TAZ и/или мутации в одном или более членах сети пути Нирро вовлечены в многочисленные виды рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] Сигнальный каскад Нирро является важным путем для биогенеза рака и поддержания существования опухоли. Путь Нирро сильно мутирован по многим

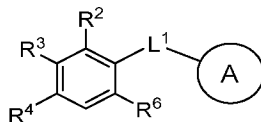
показаниям рака за счет мутаций с потерей функций в генах, таких как NF2. Эти проопухолевые мутации приводят к конститутивной активации нижележащих транскрипционных коактиваторов YAP и TAZ, которые управляют экспрессией многих генов, ответственных за выживание, и генов пролиферации посредством существенного взаимодействия с представителем семейства белков TEAD. Кроме того, эта неограниченная программа транскрипции стимулирует усиленную иммуносупрессию в микроокружении опухоли. Как описано в настоящем документе, для нацеливания на этот онкогенный путь были идентифицированы новые низкомолекулярные ингибиторы, которые селективно связываются с TEAD и нарушают их взаимодействие с YAP и TAZ, тем самым подавляя YAP- и TAZ-зависимую транскрипцию. Как показано в настоящем документе, эти ингибиторы TEAD предотвращают пальмитоилирование TEAD, которое имеет решающее значение для взаимодействия между YAP и TEAD. Кроме того, ингибиторы TEAD, описанные в настоящем документе, ингибируют *in vitro* пролиферацию YAP-зависимых (*m.e.*, клеточных линий рака с дефицитом пути Hippo), но не клеточных линий рака дикого типа относительно пути Hippo. Важно отметить, что, как показано в настоящем документе, соединения-ингибиторы TEAD согласно настоящему изобретению не влияют на выживаемость дифференцированной линии подоцитов мыши или не нарушают гистологию почек мыши. Последующие эксперименты *in vivo* демонстрируют, что ингибиторы TEAD, описанные в настоящем документе, подавляют YAP-зависимые гены в ксенотрансплантатах опухоли человека после перорального введения дозы. Кроме того, ингибиторы TEAD, описанные в настоящем документе, демонстрируют ингибирование роста опухоли одним агентом ксенотрансплантатов опухоли человека у мышей при хорошо переносимых пероральных дозах. Данные, описанные в настоящем документе, демонстрируют способность низкомолекулярных ингибиторов TEAD, предложенных в настоящем документе, нацеливаться на путь Hippo при раке.

[0005] В настоящем изобретении обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции эффективны в качестве ингибиторов TEAD. В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I'

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении. В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

[0006] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли и композиции подходят для применения для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, связанных с TEAD. Такие заболевания, расстройства или состояния включают клеточные пролиферативные расстройства (*например*, рак, как описано в настоящем документе).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0007] **ФИГУРА 1** иллюстрирует схему сигнального пути Hippo.

[0008] **НА ФИГУРЕ 2** продемонстрировано ингибирование роста клеток мутантной линии клеток NF2 изомером 2 соединения I-12. Влияние изомера 2 соединения I-12 на пролиферацию клеток зависит от наличия мутации Hippo/NF2. Изомер 2 соединения I-12 не оказывает влияния на клеточную линию NF2 H28 дикого типа.

[0009] **ФИГУРА 3** иллюстрирует антипролиферативные эффекты изомера 2 соединения I-12, оцененные в 3-дневном анализе Cell TiterGlo™. Клеточные линии были выбраны на основе оценки зависимости от рака и выборки известных взаимодействующих онкогенов. Клеточные линии с EC50 <0,2 мкМ или <1,0 мкМ обозначены рамками. Значения EC50 рассчитывали по точкам перегиба.

[0010] **НА ФИГУРЕ 4** показаны фармакокинетические (ФК) свойства изомера 1 соединения I-186 после введения доз мышам BALB/c.

[0011] **ФИГУРА 5** иллюстрирует фармакодинамические свойства (ФД) изомера 2 соединения I-12 и изомера 1 соединения I-186 с использованием ПЦР в реальном времени.

[0012] **ФИГУРЫ 6А-6В** демонстрируют противоопухолевую активность изомера 2 соединения I-12 (**6А**) и изомера 1 соединения I-186 (**6В**) в модели ксенотрансплантата мезотелиомы H226. Влияния на массу тела в ходе исследований не наблюдалось. Почки в конце исследований не продемонстрировали признаков повреждения по результатам гистопатологии.

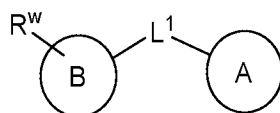
[0013] **НА ФИГУРЕ 7** продемонстрирована противоопухолевая активность изомера 2 соединения I-12 и изомера 1 соединения I-186 в модели ксенотрансплантата мезотелиомы MSTO-211Н. Влияния на массу тела в ходе исследований не наблюдалось. Почки в конце исследований не продемонстрировали признаков повреждения по результатам гистопатологии.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. *Общее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения:*

[0014] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтические соли и композиции подходят для применения в качестве ингибиторов TEAD. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, полагают, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтические композиции ингибируют активность TEAD и, таким образом, лечат заболевания, расстройства или патологические состояния, связанные с TEAD, такие как рак.

[0015] В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы **I'**:



I'

или их фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой C₁₋₆ бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

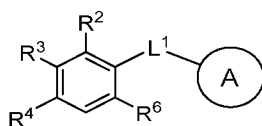
Кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца, 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой реакционноспособную группу; где, когда R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, он необязательно образует спиробициклическое кольцо с кольцом В; и

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

[0016] В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой C₁₋₆ бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, причем кольцо А необязательно замещено 1-2 раз -галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатическими группами, замещенными 0-6 раз -галогеном, -CN или -NO₂;

R² представляет собой -H или реакционноспособную группу;

R³ представляет собой -H или реакционноспособную группу;

R⁴ представляет собой -H, галоген, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂ или реакционноспособную группу;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз -галогеном, -CN или -NO₂; и

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

2. Соединения и определения:

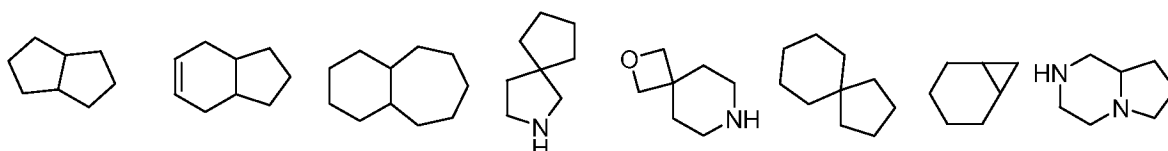
[0017] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные в настоящем документе, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем описании. В контексте настоящего описания следует использовать следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы определены согласно периодической таблице элементов, CAS-вариант, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того,

общие принципы органической химии описаны в книгах “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылок.

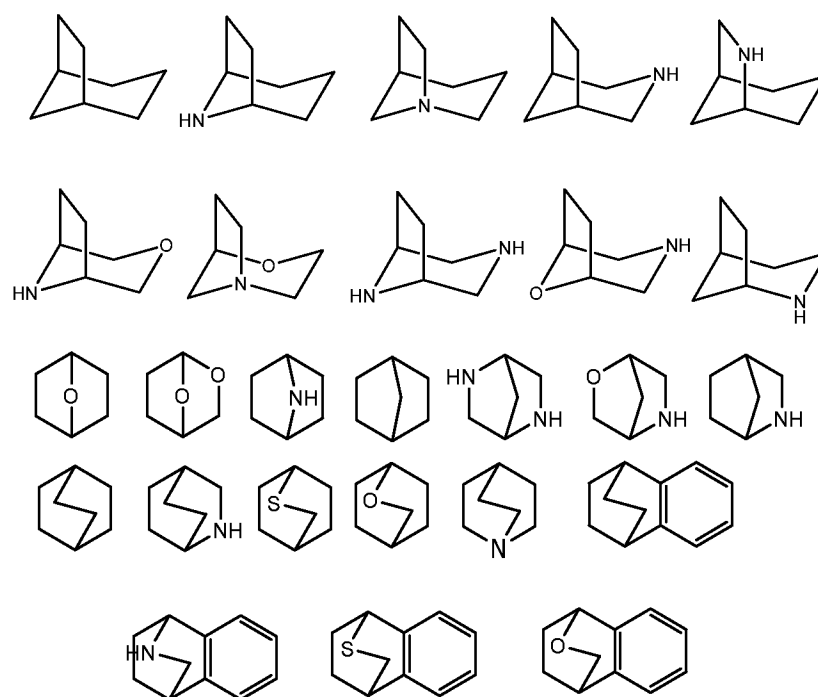
[0018] Термин «алифатический» или «алифатическая группа» в контексте настоящего описания означает прямоцепочечную (т.е., неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одну или более единиц ненасыщенности, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также именуемый в настоящем описании как «карбоцикл», «циклоалифатическая группа» или «циклоалкил»), в котором имеется единственная точка соединения с остальной частью молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атомов углерода, и в других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации «циклоалифатическая группа» (или «карбоцикл» или «циклоалкил») относится к моноциклическому C₃-C₆ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но является ароматическим, и который имеет единственную точку присоединения к остальной молекуле. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, неразветвленный или разветвленный, замещенный или незамещенный алкил, алкенил, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0019] В контексте настоящего описания термин «бициклическое кольцо» или «бициклическая кольцевая система» относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или содержащей одну или более единиц ненасыщенности, содержащей один или более атомов, общих между двумя кольцами кольцевой системы. Таким образом, этот термин включает любое допустимое

слияние колец, такое как *орто*-конденсированное или спироциклическое. В контексте настоящего описания термин «гетеробициклический» представляет собой подмножество «бициклического», которое требует присутствия одного или более гетероатомов в одном или обоих кольцах бицикла. Такие гетероатомы могут присутствовать в кольцевых соединениях и быть необязательно замещенными и могут быть выбраны из азота (включая N-оксиды), кислорода, серы (включая окисленные формы, такие как сульфоны и сульфонаты), фосфора (включая окисленные формы, такие как фосфаты), бора и т.д. В некоторых вариантах реализации бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых элементов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В контексте настоящего описания термин «мостиковый бициклический» относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, содержащей по меньшей мере один мостик. Согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) «мостик» представляет собой неразветвленную цепь атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую две «головы мостика» (bridgeheads), где «голова мостика» представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах реализации мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых элементов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны из уровня техники и включают группы, указанные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если иное не определено особо, мостиковая бициклическая группа необязательно несет один или более заместителей, указанных для алифатических групп. Дополнительно или в качестве альтернативы любой замещаемый атом азота мостиковой бициклической группы является необязательно замещенным. Типичные бициклические кольца включают:



Типичные мостиковые бициклические группы включают:



[0020] Термин «низший алкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе. Иллюстративными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0021] Термин «низший галогеналкил» относится к C_{1-4} неразветвленной или разветвленной алкильной группе, которая является замещенной одним или более атомами галогена.

[0022] Термин «гетероатом» означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого атома азота основания или замещаемого атома азота гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0023] Термин «ненасыщенный» в контексте настоящего описания означает, что фрагмент имеет одну или более единиц ненасыщенности.

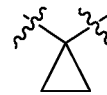
[0024] В контексте настоящего описания термин «бивалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, неразветвленная или разветвленная углеводородная цепь», относится к бивалентной алкиленовой, алкениленой и алкиниленовой цепям, которые являются неразветвленными или разветвленными, как определено в настоящем описании.

[0025] Термин «алкилен» относится к бивалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, то есть $-(CH_2)_n-$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменен заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0026] Термин «алкенилен» относится к бивалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, и в этой группе один или более атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0027] В контексте настоящего описания термин «циклопропиленил» относится к

двухвалентной циклопропильной группе, имеющей следующую структуру:



[0028] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0029] Термин «арил», используемый отдельно или в качестве части большего фрагмента, как в «аралкиле», «аралкокси» или «арилоксиалкиле» относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим в общем от пяти до четырнадцати членов колец, причем по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина «арил», используемого в настоящем описании, входит группа, в которой ароматическое кольцо гибрировано с одним или более неароматическими кольцами, такими как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное.

[0030] Термины «гетероарил» и «гетероар-», применяемые отдельно или в составе большего фрагмента, например «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относятся к

группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π -электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизованную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые в настоящем описании, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо гибридно с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где указанный радикал или место присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4*H*-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4*H*)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин «гетероарил» может быть использован взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», и любой из указанных терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем указанные алкильные и гетероарильные части независимо являются необязательно замещенными.

[0031] В контексте настоящего описания термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильным 5–7-членному моноциклическому или 7–10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным и содержит помимо атомов углерода один или более, предпочтительно от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает

замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4–дигидро–2*H*–пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ⁺NR (как в *N*–замещенном пирролидиниле).

[0032] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода с получением в результате стабильной структуры, и любые атомы кольца могут быть необязательно замещены. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» в настоящем описании используются взаимозаменяемо и также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3*H*-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моно– или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, причем указанные алкильные и гетероциклильные части независимо являются необязательно замещенными.

[0033] В контексте настоящего описания термин “частично ненасыщенный” относится к кольцевому фрагменту, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Предполагается, что термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, имеющие несколько мест ненасыщенности, но не включает арильные или гетероарильные фрагменты, определенные в настоящем описании.

[0034] Как описано в настоящем описании, соединения согласно настоящему изобретению может содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В целом термин «замещенный», предваряемый или не предваряемый термином «необязательно», означает, что один или более водородов определяемого фрагмента заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем в

одном положении в любой указанной структуре может иметь место замещение более чем одним заместителем, выбранным из конкретизированной группы, указанные заместители могут быть либо одинаковыми, либо различными в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно являются такими, в результате которых получаются стабильные или возможные с химической точки зрения соединения. Термин «стабильный» в контексте настоящего описания относится к соединениям, которые по существу не изменяются под действием условий, обеспечивающих их получение, определение и, в некоторых вариантах реализации, их выделение, очистку и применение для одной или более целей, раскрытых в настоящем описании.

[0035] Каждый необязательный заместитель на замещаемом углероде представляет собой моновалентный заместитель, независимо выбранный из галогена; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, который может быть замещен R° ; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, который может быть замещен R° ; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридила, который может быть замещен R° ; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}=\text{C}(\text{NR}^\circ_2)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(\text{C}_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ или $-(\text{C}_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$.

[0036] Каждый R° независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, $-\text{CH}_2$ - (5-6-членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от определения

выше, R в двух независимых случаях совместно с находящимся между ними промежуточным атомом (-ами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены двухвалентным заместителем при насыщенном углеродном атоме R^o, выбранным из =O и =S; или каждый R^o необязательно замещен одновалентным заместителем, независимо выбранным из галогена, $-(CH_2)_{0-2}R^{\bullet}$, $-(\text{галоген}R^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^{\bullet})_2$; $-O(\text{галоген}R^{\bullet})$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^{\bullet}$, $-(CH_2)_{0-2}NR^{\bullet}_2$, $-NO_2$, $-SiR^{\bullet}_3$, $-OSiR^{\bullet}_3$, $-C(O)SR^{\bullet}$, $-(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен) $C(O)OR^{\bullet}$ или $-SSR^{\bullet}$.

[0037] Каждый R[●] независимо выбран из C₁₋₄ алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждый R[●] является незамещенным или, если ему предшествует галоген, замещен только одним или более галогенов; или где необязательный заместитель при насыщенном углероде представляет собой двухвалентный заместитель, независимо выбранный из =O, =S, =NNR^{*}₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, или двухвалентный заместитель, связанный с вицинальными замещаемыми атомами углерода «необязательно замещенной» группы представляет собой $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где R^{*} в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алифатической группы или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0038] Когда R^{*} представляет собой C₁₋₆ алифатическую группу, R^{*} необязательно замещен галогеном, $-R^{\bullet}$, $-(\text{галоген}R^{\bullet})$, $-OH$, $-OR^{\bullet}$, $-O(\text{галоген}R^{\bullet})$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$ или $-NO_2$, где каждый R[●] независимо выбран из C₁₋₄ алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждый R[●] является незамещенным или, если ему предшествует галоген, R[●] замещен только одним или более галогенов.

[0039] Необязательный заместитель при замещаемом азоте независимо представляет собой $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, незамещенную $-OPh$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или два независимых R^\dagger совместно с находящимися между ними атомами образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы; где, в случае если R^\dagger представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, R^\dagger необязательно замещен галогеном, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$ или $-NO_2$, где каждый R^\bullet независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где каждый R^\bullet является незамещенным или, если перед ним находится галоген, R^\bullet замещен только одним или более галогенов.

[0040] В контексте настоящего описания термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и низших животных без ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного и являются адекватными с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge с соавторами подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, и указанная публикация включена в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислот являются соли аминокислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорную кислоту, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная

кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, fumarатные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталенсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, p-толуолсульфонатные, ундеcanoатные, валератные соли и тому подобное.

[0041] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$. Отдельные соли щелочных или щелочно-земельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, когда это приемлемо, соли, образованные нетоксичным аммонием, четвертичным аммонием и аминными катионами, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, (низший алкил)сульфонат и арилсульфонат.

[0042] Если не указано иное, предполагается, что структуры, изображенные в настоящем описании, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы таких структур; например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеры по двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, в объем настоящего изобретения входят единственные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные смеси и смеси геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего

изобретения. Кроме того, если не указано иное, также подразумевается, что структуры, представленные в настоящем описании, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие представленные структуры, включающие замену водорода дейтерием или тритием или замену углерода ^{13}C - или ^{14}C -обогащенным углеродом, находятся в рамках настоящего изобретения. Такие соединения являются подходящими для применения, например, в качестве инструментов для анализа, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых вариантах реализации реакционноспособный фрагмент предложенного соединения содержит один или более атомов дейтерия.

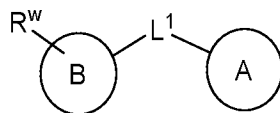
[0043] В контексте настоящего описания термины «ингибитор» или «ингибитор TEAD» или «антагонист TEAD» определены как соединение, которое связывается с TEAD и/или ингибирует его активность с измеримой аффинностью. В некоторых вариантах реализации ингибирование в присутствии ингибитора наблюдается дозозависимым образом. В некоторых вариантах реализации измеренный сигнал (*например*, сигнальная активность или биологическая активность) по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 15%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 35%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 45%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 55%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 65%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 75%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 85%, по меньшей мере примерно на 90%, по меньшей мере примерно на 95%, по меньшей мере примерно на 96%, по меньшей мере примерно на 97%, по меньшей мере примерно на 98%, по меньшей мере примерно на 99% или по меньшей мере примерно на 100% ниже сигнала, измеренного для отрицательного контроля в сопоставимых условиях. Активность ингибитора обычно определяется его значением IC_{50} (половина максимальной ингибирующей концентрации или концентрации, необходимой для ингибирования 50% агонистического ответа). Чем ниже значение IC_{50} , тем выше активность антагониста и тем ниже концентрация, необходимая для ингибирования максимального биологического ответа. В некоторых вариантах реализации ингибитор имеет IC_{50} и/или константу

связывания менее примерно 100 мкМ, менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

[0044] Термины «измеримая аффинность» или «измеримо ингибировать» в контексте настоящего описания означает измеримое изменение или ингибирование активности TEAD для образца, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или его композицию, и TEAD, по сравнению с эквивалентным образцом, содержащим TEAD в отсутствие указанного соединения или его композиции.

3. Описание иллюстративных вариантов реализации:

[0045] В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы **I'**:



I'

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

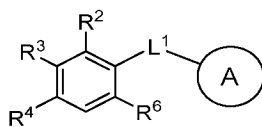
Кольцо A представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца, 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой реакционноспособную группу; где в случае, когда R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, он необязательно образует спиро-бициклическое кольцо с кольцом В; и

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

[0046] В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L^1 представляет собой C₁₋₆ бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее

1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатическими группами, замещенными 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂;

R² представляет собой -H или реакционноспособную группу;

R³ представляет собой -H или реакционноспособную группу;

R⁴ представляет собой -H, галоген, -S(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂, -C(O)N(R)₂ или реакционноспособную группу;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂; и

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную -C₁₋₆ алифатическую группу.

[0047] Как в целом определено выше, L¹ представляет собой C₁₋₆ бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[0048] В некоторых вариантах реализации изобретения L¹ представляет собой ковалентную связь или C₁₋₆ бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[0049] В некоторых вариантах реализации L¹ представляет собой ковалентную связь.

[0050] В некоторых вариантах реализации L¹ представляет собой C₁₋₆ бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(N(R)₂)-

, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O- или -N(R)C(O)N(R)-.

[0051] В некоторых вариантах реализации изобретения L^1 представляет собой C_{1-6} бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи необязательно заменены на -CH(SR)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[0052] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой C_{1-6} бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -S- или -N(R)-.

[0053] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой C_{1-6} бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -CH(OR)-, -CH(SR)- или -CH(N(R)₂)-.

[0054] В некоторых вариантах реализации изобретения L^1 представляет собой C_{1-6} бивалентную, неразветвленную или разветвленную, углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно замещены -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, -C(S)O- или -OC(S)-.

[0055] В некоторых вариантах реализации изобретения L^1 представляет собой C_{1-6} бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена цепи независимо и необязательно заменены на -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[0056] В некоторых вариантах осуществления L^1 представляет собой -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[0057] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -O-, -CH(OR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O- или -N(R)C(O)N(R)-.

[0058] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH(SR)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-.

[0059] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -O-, -S- или -N(R)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -O-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -S-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -N(R)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -NH-.

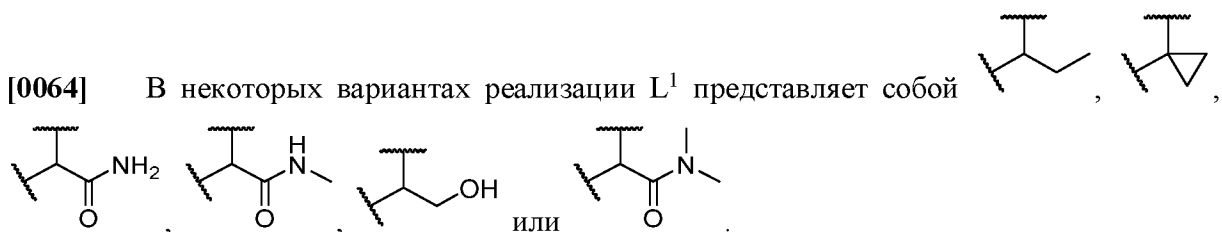
[0060] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH(OR)-, -CH(SR)- или -CH(N(R)₂)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH(OR)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH(SR)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH(N(R)₂)-.

[0061] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO-, -SO₂-, -C(S)-, -C(S)O- или -OC(S)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -C(O)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -C(O)O-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -OC(O)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -SO-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -SO₂-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -C(S)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -C(S)O-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -OC(S)-.

[0062] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -C(O)N(R)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -(R)NC(O)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -OC(O)N(R)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -(R)NC(O)O-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -N(R)C(O)N(R)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -SO₂N(R)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -(R)NSO₂-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -C(S)N(R)-. В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -(R)NC(S)-. или в некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -(R)NC(S)N(R)-.

[0063] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой -CH₂-, -CH(CH₃)-, -NH-CH₂-, -NH-CH(CH₃)-, -C(O)-NH- или -N(CH₃)-.

[0064] В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой



[0065] В некоторых вариантах реализации L^1 выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0066] Как в целом определено выше, кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, фенил, 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где кольцо А необязательно замещено 1-2 раз галогеном, $-CN$, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатическими группами, замещенными 0-6 раз галогеном, $-CN$ или $-NO_2$.

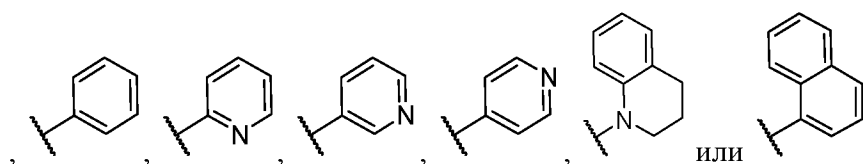
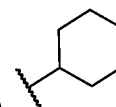
[0067] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0068] В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо А необязательно представляет собой замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах

реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо А необязательно представляет собой замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0069] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил, 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 азота, или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 азота.

[0070] В некоторых вариантах реализации Кольцо А необязательно замещено



[0071] В некоторых вариантах реализации Кольцо А необязательно 1-2 раза замещено -галогеном, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждая из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы независимо замещена 0-6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации Кольцо А необязательно 1-2 раза замещено галогеном, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждая из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы независимо замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации Кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -C₁₋₆ алифатической группой или -O-C₁₋₆ алифатической группой, при этом каждый из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы независимо замещен 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

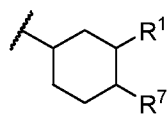
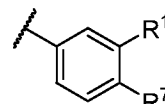
[0072] В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой циклогексил. В

некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

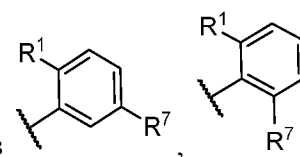
[0073] В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0074] В некоторых вариантах реализации изобретения кольцо А необязательно замещено 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации Кольцо А необязательно замещено 1-2 раз галогеном или -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

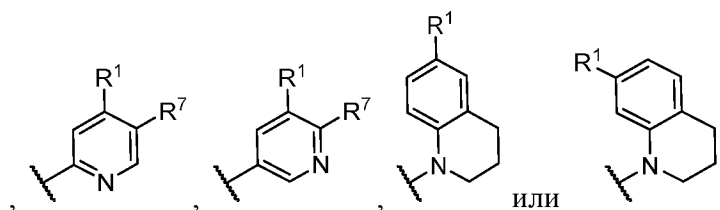
[0075] В некоторых вариантах реализации Кольцо А выбрано из



, где каждый из R¹ и R⁷ независимо является таким, как описано в настоящем документе.




[0076] В некоторых вариантах реализации Кольцо А выбрано из



[0077] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -H, -галоген, -CN, -NO₂, -C₁₋₆ алифатическую группу или -O-C₁₋₆ алифатическую группу, где каждая из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой незамещенную -O-C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -OCH₃. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -O-C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -O-C₁₋₃ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -O-C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F.

[0078] В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой -H, -галоген, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -H. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -галоген. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -Br. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -NO₂. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой незамещенную -C₁₋₆ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -CH₃. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -C₁₋₃ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -C₁₋₃ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -F. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -CF₃. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -CN. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -NO₂.


[0079] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой -C(CH₃)₃. В некоторых вариантах реализации

R^1 представляет собой $-SCF_3$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-S(O)_2CF_3$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-N(CH_3)_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-CHF_2$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-CF_2CF_3$. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой 

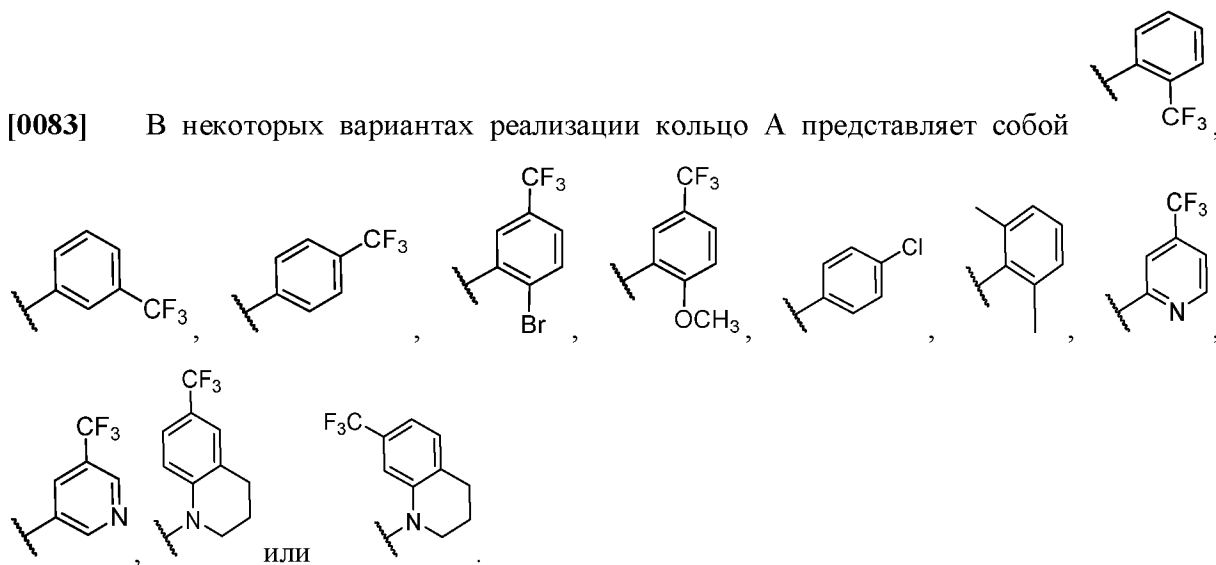
[0080] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-H$, -галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алифатическую группу или $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу, где каждая из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-O-C_{1-6}$ алифатической группы замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой незамещенную $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-O-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$.

[0081] В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой $-H$, -галоген, $-CN$, $-NO_2$ или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-H$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-F$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-Cl$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-Br$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-CN$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз $-F$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой $-C_{1-3}$

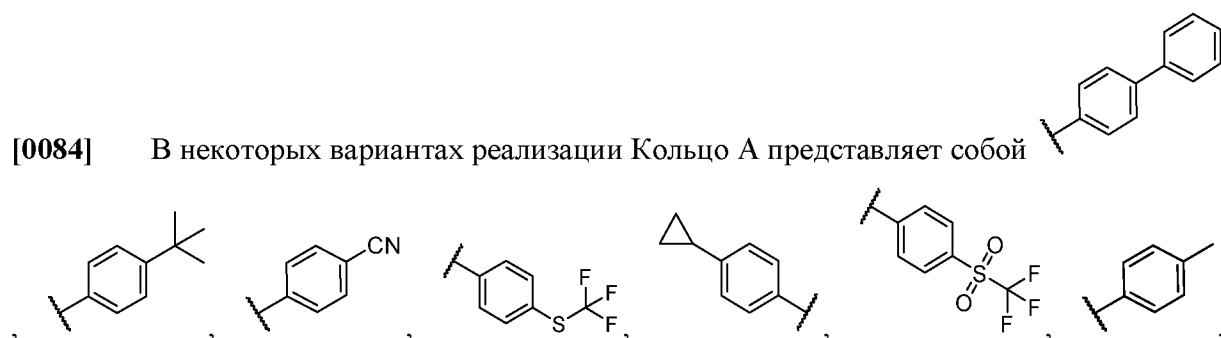
алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –F. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой –CF₃. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой –C₁₋₆ алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –CN. В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой –C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз –NO₂.

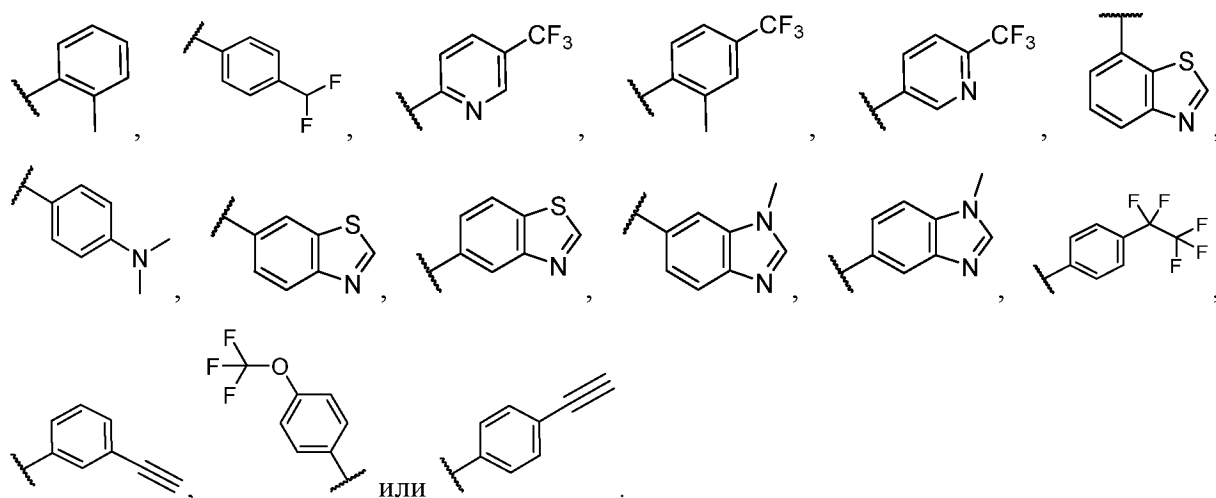
[0082] В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой фенил. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой –C(CH₃)₃. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой –SCF₃. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой –S(O)₂CF₃. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой –N(CH₃)₂. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой –CHF₂. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой –CF₂CF₃. В некоторых вариантах реализации R^7 представляет собой .

[0083] В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой



[0084] В некоторых вариантах реализации Кольцо А представляет собой





[0085] В некоторых вариантах реализации кольцо А выбрано из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

[0086] Как в целом определено выше, кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца, 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

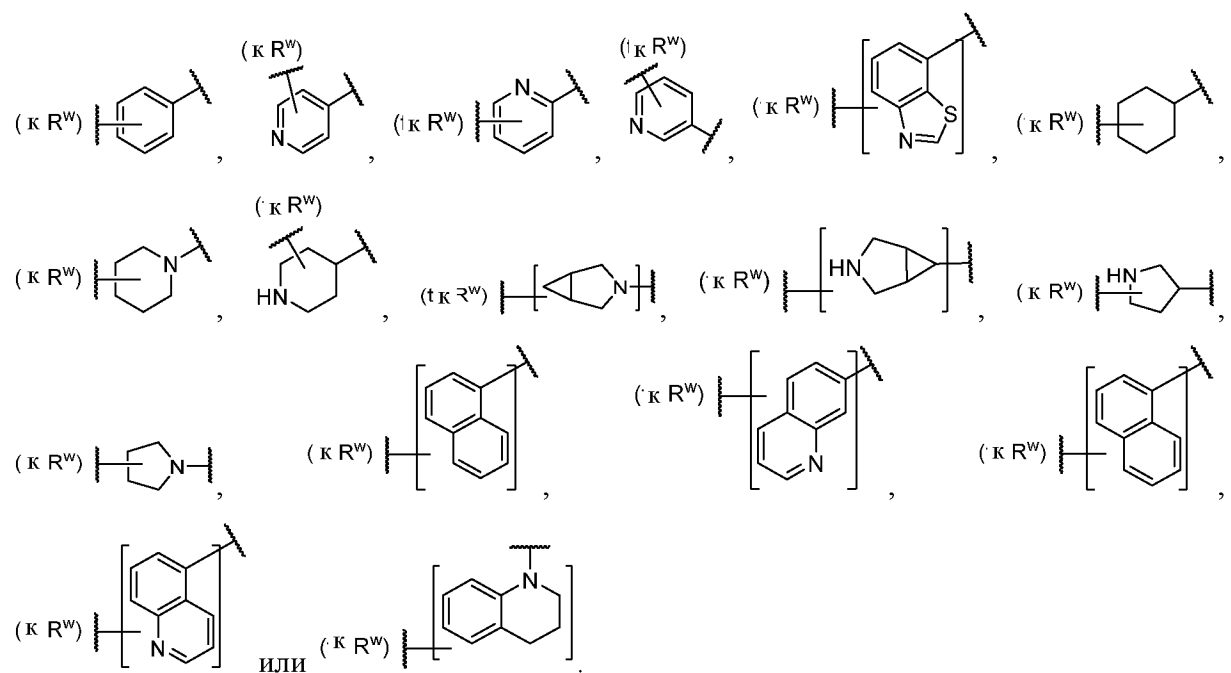
[0087] В некоторых вариантах реализации Кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо В необязательно представляет собой замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации

кольцо В представляет собой необязательно замещенное 8-10-членное бициклическое ароматическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо В необязательно представляет собой замещенное 8-10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0088] В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 азот.

[0089] В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенный фенил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 азота.

[0090] В некоторых вариантах реализации Кольцо В необязательно замещено



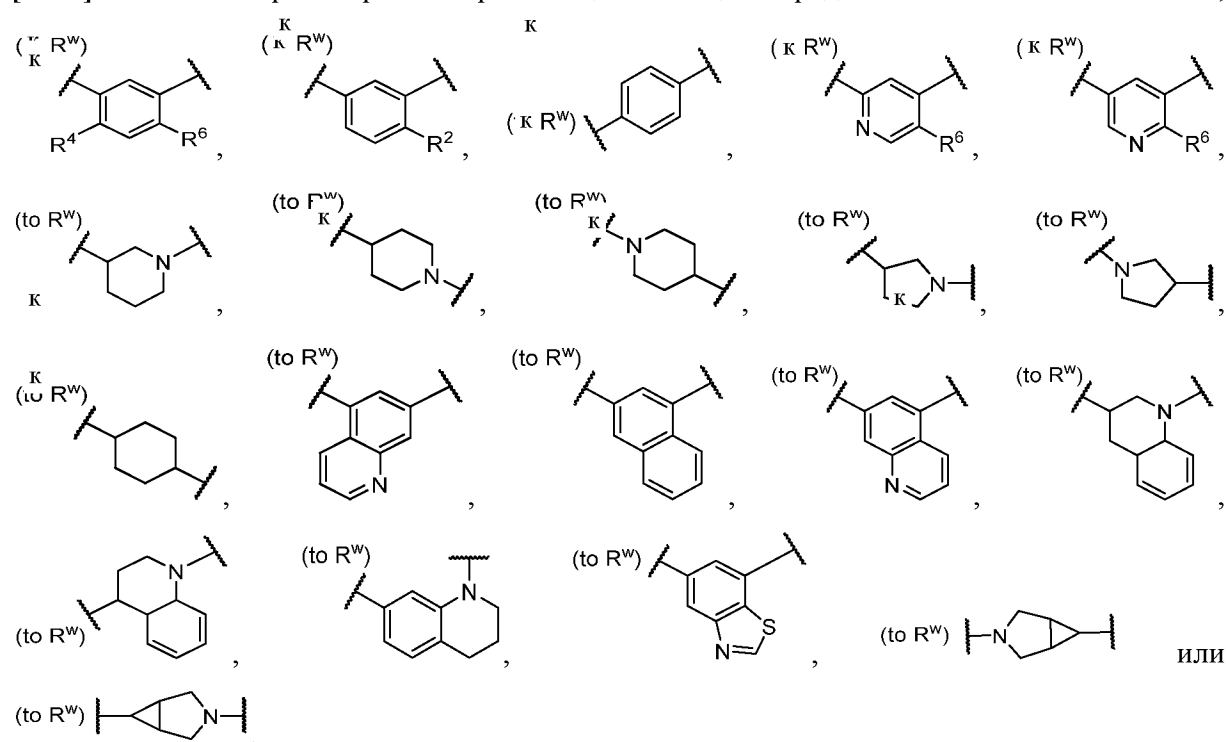
[0091] В некоторых вариантах реализации кольцо В необязательно замещено 1-4 раз галогеном, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C_{1-6}$ алифатической группой или

-O-C₁₋₆ алифатической группой, где каждая из -C₁₋₆ алифатической группы и -O-C₁₋₆ алифатической группы независимо замещена 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂.

[0092] В некоторых вариантах реализации Кольцо В необязательно 1-4 раза замещено – F, -Cl, -Br-, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -CH₃, -OCH₃ или -C(CH₃)₃.

К К К К К (к R^w)
 К К К К К R⁴ R⁶

[0093] В некоторых вариантах реализации Кольцо В представляет собой



[0094] В некоторых вариантах реализации Кольцо В представляет собой

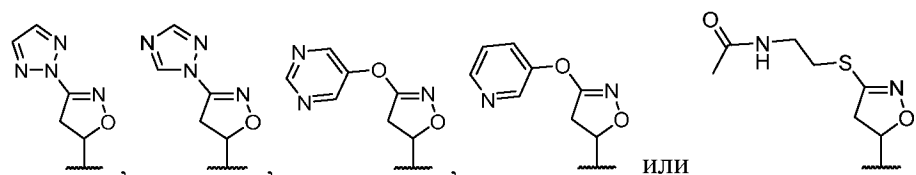
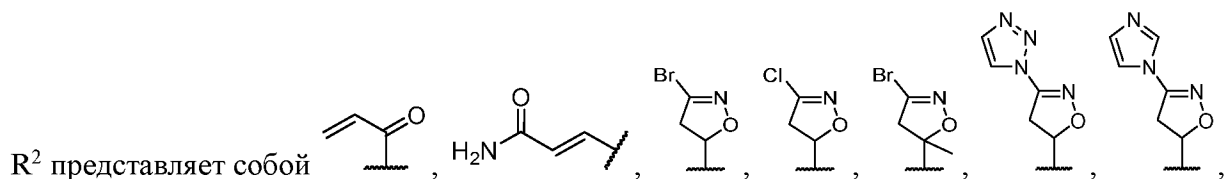
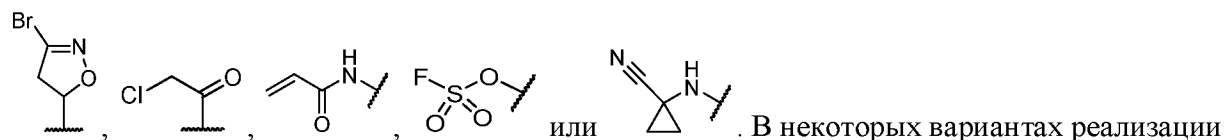


[0095] В некоторых вариантах реализации кольцо В выбрано из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[0096] Как в целом определено выше, R² представляет собой -H или реакционноспособную группу.

[0097] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой $-H$.

[0098] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой реакциюноспособную группу. В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой

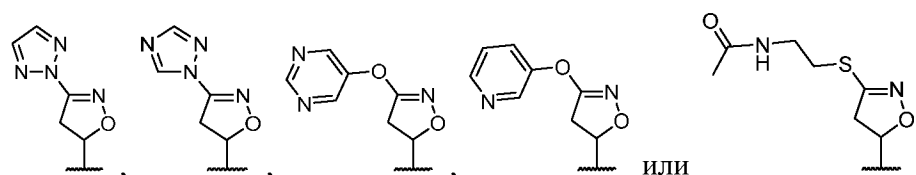
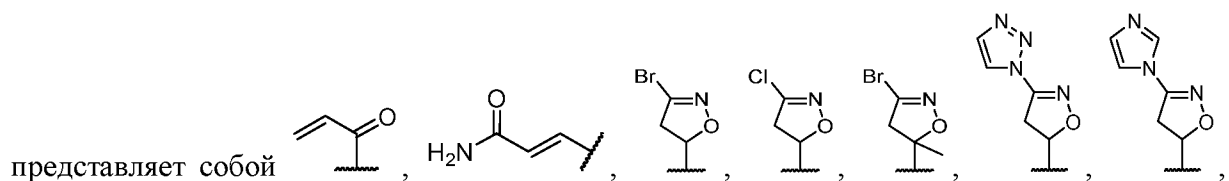
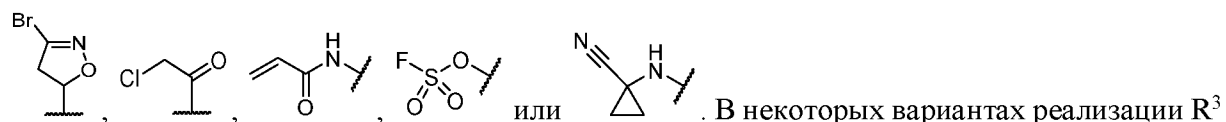


[0099] В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

[00100] Как в целом определено выше, R^3 представляет собой $-H$ или реакциюноспособную группу.

[00101] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой $-H$.

[00102] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой реакциюноспособную группу. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой



[00103] В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

[00104] Как в целом определено выше, R^4 представляет собой -H, галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$ или реакционноспособную группу.

[00105] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -H, галоген, $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$ или реакционноспособную группу.

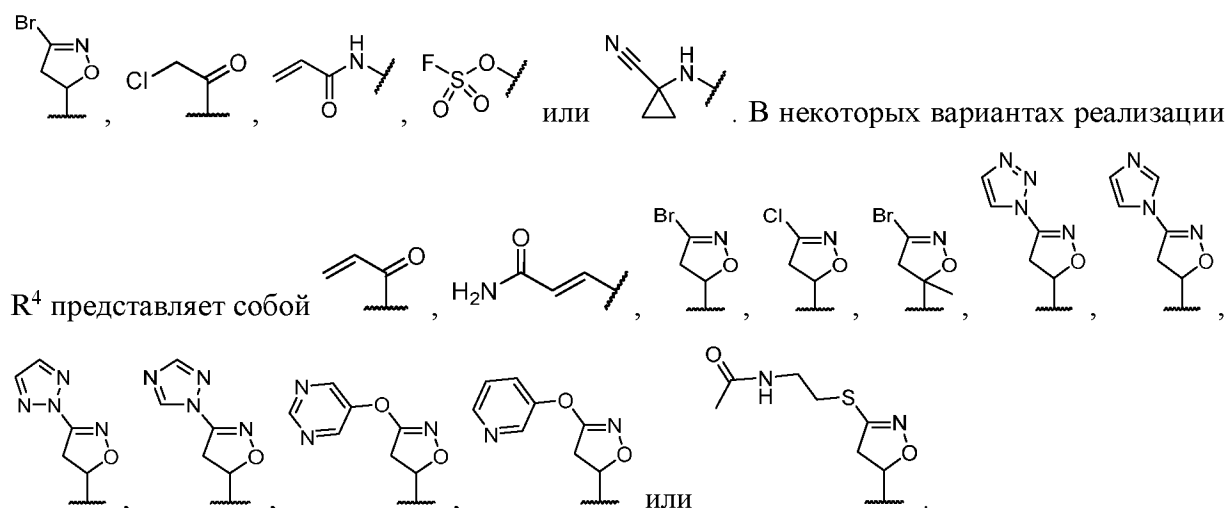
[00106] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -H.

[00107] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой -Br.

[00108] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$, $-S(O)N(R)_2$ или $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)_2N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-C(O)N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)_2NHCH_3$.

[00109] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой $-S(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)OH$ или $-C(O)OCH_3$.

[00110] В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой реакционноспособную группу. В некоторых вариантах реализации R^4 представляет собой



[00111] В некоторых вариантах реализации R^4 выбран из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.

[00112] Как в целом определено выше, R^6 представляет собой -H или $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$.

[00113] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -H, -галоген, -CN, $-NO_2$, $-C_{1-6}$ алифатическую группу, $-OC_{1-6}$ алифатическую группу или 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенных 1-3 раз $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-OC_{1-6}$ алифатической группой, где каждый из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы независимо замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$.

[00114] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -H. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -F. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -Cl. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -Br. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой -CN. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-NO_2$.

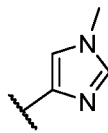
[00115] В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-CH_3$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз посредством -F. В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз посредством -F. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-CF_3$.

[00116] В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой незамещенную $-OC_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 представляет собой $-OC_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз посредством -F. В некоторых вариантах реализации изобретения R^6

представляет собой $-OC_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз посредством $-F$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой $-OCF_3$.

[00117] В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 4-, 5- или 6-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, необязательно замещенных 1-3 раз $-C_{1-6}$ алифатической группой или $-OC_{1-6}$ алифатической группой, где каждая из $-C_{1-6}$ алифатической группы и $-OC_{1-6}$ алифатической группы независимо замещена 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, $-CN$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота, необязательно замещенного 1-3 раз C_{1-6} алифатической группой. В

некоторых вариантах реализации R^6 представляет собой

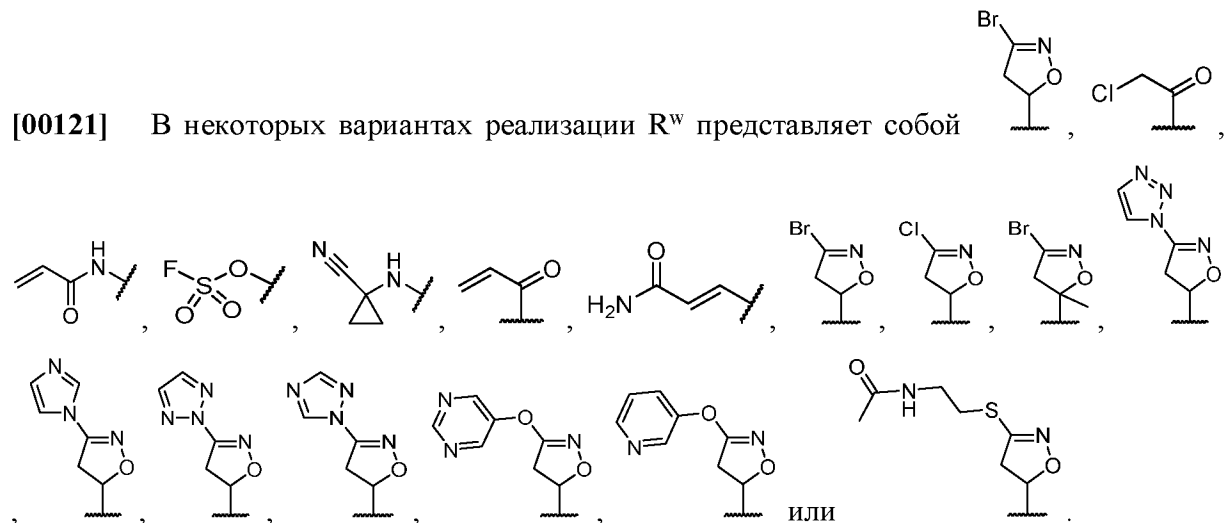


[00118] В некоторых вариантах реализации R^6 выбран из заместителей, представленных в таблице 1 ниже.


[00119] Как в целом определено выше, R^w представляет собой реакционноспособную группу; где, когда R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, он необязательно образует спиробициклическое кольцо с кольцом В.


[00120] В некоторых вариантах реализации R^w представляет собой реакционноспособную группу.

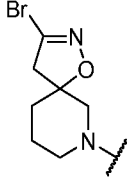
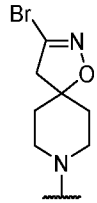
[00121] В некоторых вариантах реализации R^w представляет собой



[00122] В некоторых вариантах реализации, где R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, R^w образует спиробициклическое кольцо с кольцом В. В некоторых вариантах реализации, где R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное 4-, 5- или 6-членное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, R^w образует спиробициклическое кольцо с кольцом В. В некоторых вариантах реализации, где R^w

необязательно замещен , он образует спиробициклическое кольцо с кольцом В. В

некоторых вариантах реализации, где R^w необязательно замещен , он образует


спиробициклическое кольцо с кольцом В, например,  и .

[00123] В некоторых вариантах реализации R^w выбран из вариантов, представленных ниже в таблице 1.

[00124] Как в целом определено выше, R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

[00125] В некоторых вариантах реализации R представляет собой -H.

[00126] В некоторых вариантах реализации R представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации R представляет собой незамещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации изобретения R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз -галогеном, -CN или $-NO_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения R представляет собой $-C_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз посредством -F. В некоторых вариантах реализации изобретения R представляет собой $-C_{1-3}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз посредством -F. В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-CF_3$.

[00127] В некоторых вариантах реализации R представляет собой $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, циклопропил, $-CF_2CF_3$ или .

[00128] В некоторых вариантах реализации R выбран из вариантов, отображенных в таблице 1 ниже.

[00129] «Реакционноспособная группа» в контексте настоящего описания способна ковалентно связываться с аминокислотным остатком (таким как цистеин, лизин, гистидин или другие остатки, которые могут быть ковалентно модифицированы), присутствующим в связывающем кармане белка-мишени, например, TEAD, тем самым необратимо ингибируя указанный белок. В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа способна ковалентно связываться с цистеином. В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа способна ковалентно связываться с серином. В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа способна ковалентно связываться с лизином. В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа способна ковалентно связываться с Cys359 hTEAD1, Cys405 hTEAD1, Cys380 hTEAD2, Cys368 hTEAD3 и/или Cys367 hTEAD4. В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа способна ковалентно связываться с Ser356 hTEAD1, Ser345 и/или Ser377 hTEAD2, Ser365 hTEAD3 и/или Ser364 hTEAD4. В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа способна ковалентно связываться с Lys336 hTEAD1, Lys357 hTEAD2, Lys345 hTEAD3 и/или Lys344 hTEAD4. Типичные эталонные аминокислотные последовательности человеческого TEAD1, человеческого TEAD2, человеческого TEAD3 и человеческого TEAD4 включают UniProt KB ID P28347-1 (SEQ ID NO: 1), UniProtKB ID Q15562 (SEQ ID NO: 2), UniProtKB ID Q99594 (SEQ ID NO: 3) и UniProtKB ID Q15561 (SEQ ID NO: 4), соответственно. Ниже приведены выравнивания последовательностей доменов, связывающих коактиватор TEAD, которые показаны в таблице 1 “Targeting Transcriptional Enhanced Associate Domains (TEADs),” *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5057-5072, полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки.

SEQ ID NO: 5	hTEAD1	²⁰⁶ WQGRSIGTTKLRLLVEFSAFLEQQRDPDSYNKHLFVHIGHANHSYSDPLLESVDIRQIYDKFPEKKGGLKE ²⁷⁵
SEQ ID NO: 6	hTEAD2	²¹⁸ WQARGLGTARLQLVEFSAFVEPPDAVDSYQRHLFVHISQHCPSGAPPLESVDVVRQIYDKFPEKKGGLRE ²⁸⁷
SEQ ID NO: 7	hTEAD3	²¹⁵ WQDRTIASSRLRLLEYSAFMEVQRDPDPTYSKHLFVHIGQTNPAFSDPPLEAVDVVRQIYDKFPEKKGGLKE ²⁸⁴
SEQ ID NO: 8	hTEAD4	²¹⁴ WQGRSVASSKLWMLFSAFLEQQQDPDPTYNKHLFVHIGQSSPSYSDPYLEAVDIRQIYDKFPEKKGGLKD ²⁸³
SEQ ID	hTEAD1	²⁷⁶ LFGKGPQNAFFLVKFWADLNCNIQ-DDAGA----- FYGVTSQYESSNMTVTCSTKVCVCSFGKQVVEK ³³⁶

NO: 9		
SEQ ID NO: 10	hTEAD2	²⁸⁸ LYDRGPPHAFFLVKFWADLNLWGPSGEEAGAGGSISSGGFYGVSSQYESLEHMTLTCSSKVCVCSFGKQVVEK ³⁵⁷
SEQ ID NO: 11	hTEAD3	²⁸⁵ LYEKGPPNAFFLVKFWADLNSTIQ-EGPGA----- FYGVSSQYSSADSMITISVSTKVCVCSFGKQVVEK ³⁴⁵
SEQ ID NO: 12	hTEAD4	²⁸⁴ LFERGPSNAFFLVKFWADLNTNIE-DEGSS-----FYGVSSQYESPENMIITCSTKVCVCSFGKQVVEK ³⁴⁴
SEQ ID NO: 13	hTEAD1	³³⁷ VETEYARFENGRFVYRINRSPMCEYMINFIHKLKHLPEKYMMNSVLENFTILLVVTNRDTQETLLCMACV ⁴⁰⁶
SEQ ID NO: 14	hTEAD2	³⁵⁸ VETERAQLEDGRFVYRLLRSPMCEYLVNFLHKLRLQLPERYMMNSVLENFTILQVVTNRDTQELLCTAYV ⁴²⁷
SEQ ID NO: 15	hTEAD3	³⁴⁶ VETEYARLENGRFVYRIHRSPMCEYMINFIHKLKHLPEKYMMNSVLENFTILQVVTNRDSQETLLVIAFV ⁴¹⁵
SEQ ID NO: 16	hTEAD4	³⁴⁵ VETEYARYENGHYSYRIHRSPMCEYMINFIHKLKHLPEKYMMNSVLENFTILQVVTNRDTQETLLCIAVY ⁴¹⁴
SEQ ID NO: 17	hTEAD1	⁴⁰⁷ FEVSNSEHGAQHNIYRLVKD ⁴²⁶
SEQ ID NO: 18	hTEAD2	⁴²⁸ FEVSTSERGAQHNIYRLVRD ⁴⁴⁷
SEQ ID NO: 19	hTEAD3	⁴¹⁶ FEVSTSEHGAQHNVYKLVKD ⁴³⁵
SEQ ID NO: 20	hTEAD4	⁴¹⁵ FEVSASEHGAQHNIYRLVKE ⁴³⁴

[00130] В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа представляет собой –L-Y, где:

L представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C₁₋₈-насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно, два или три метиленовых звена L необязательно и независимо заменены циклопропиленом, —NR—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)SO₂—, —SO₂N(R)—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —S—, —SO—, —SO₂—, —C(=S)—, —C(=NR)—, —N=N— или —C(=N₂)—;

Y представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный оксо, галогеном, NO₂ или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^c; и

каждый R^e независимо выбран из -Q-Z, оксо, NO₂, галогена, CN, подходящей уходящей группы или C₁₋₆ алифатической группы, необязательно замещенной оксо, галогеном, NO₂ или CN, где:

Q представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C₁₋₆ насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена Q необязательно и независимо заменены —N(R)—, —S—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —SO—, or —SO₂—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)SO₂— или —SO₂N(R)—; и

Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

[00131] В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь.

[00132] В некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную C₁₋₈ насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой —CH₂—.

[00133] В некоторых вариантах реализации L представляет собой ковалентную связь, —CH₂—, —NH—, —CH₂NH—, —NHCH₂—, —NHC(O)—, —NHC(O)CH₂OC(O)—, —CH₂NHC(O)—, —NHSO₂—, —NHSO₂CH₂—, —NHC(O)CH₂OC(O)— или —SO₂NH—.

[00134] В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой бивалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены на —NRC(O)—, —C(O)NR—, —N(R)SO₂—, —SO₂N(R)—, —S—, —S(O)—, —SO₂—, —OC(O)—, —C(O)O—, cyclopropylene, —O—, —N(R)— или —C(O)—.

[00135] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено L заменено на —C(O)—, —NRC(O)—, —C(O)NR—, —N(R)SO₂—, —SO₂N(R)—, —S—, —S(O)—, —SO₂—, —OC(O)— или —C(O)O—, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены циклопропиленом, —O—, —N(R)— или —C(O)—.

[00136] В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой бивалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет

по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одна метиленовая единица L заменена на $—C(O)—$, и одна или две дополнительные метиленовые единицы L необязательно и независимо заменены циклопропиленом, $—O—$, $—N(R)—$ или $—C(O)—$.

[00137] Как описано выше, в некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь. Обычному специалисту в данной области техники будет понятно, что такая двойная связь может существовать в каркасе углеводородной цепи или может быть "экзо" по отношению к каркасной цепи и, таким образом, образовывать алкилиденную группу. В качестве примера, такая L-группа, имеющая алкилиденную разветвленную цепь, включает $—CH_2C(=CH_2)CH_2—$. Таким образом, в некоторых вариантах реализации L представляет собой двухвалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну алкилиденильную двойную связь. Примеры L-групп включают $—NHC(O)C(=CH_2)CH_2—$.

[00138] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одна метиленовая единица L заменена на $—C(O)—$. В некоторых вариантах реализации L представляет собой $—C(O)CH=CH(CH_3)—$, $—C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)—$, $—C(O)CH=CH(CH_3)—$, $—C(O)CH=CH—$, $—CH_2C(O)CH=CH—$, $—CH_2C(O)CH=CH(CH_3)—$, $—CH_2CH_2C(O)CH=CH—$, $—CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2—$, $—CH_2CH_2C(O)CH=CHCH_2NH(CH_3)—$, или $—CH_2CH_2C(O)CH=CH(CH_3)—$, или $—CH(CH_3)OC(O)CH=CH—$.

[00139] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одна метиленовая единица L заменена на $—OC(O)—$.

[00140] В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой бивалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено L заменено на $—NRC(O)—$, $—C(O)NR—$, $—N(R)SO_2—$, $—SO_2N(R)—$, $—S—$, $—S(O)—$, $—SO_2—$, $—OC(O)—$ или $—C(O)O—$, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены циклопропиленом, $—O—$, $—N(R)—$ или $—C(O)—$.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}(\text{=CH}_2)\text{OC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$.

[00141] В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})$ циклопропил-, где каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенный C_{1-6} алифатическую группу.

[00142] В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ циклопропилен-.

[00143] В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну тройную связь. В некоторых вариантах реализации L представляет собой бивалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну тройную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены на $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(\text{=S})-$, $-\text{C}(\text{=NR})-$, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$. В некоторых вариантах реализации L имеет по меньшей мере одну тройную связь, и по меньшей мере одна метиленовая единица L заменена на $-\text{N}(\text{R})-$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, или $-\text{OC}(\text{O})-$, или $-\text{O}-$.

[00144] Иллюстративные L-группы включают $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{N}(\text{изопропил})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}\equiv\text{CH}_2-$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{C}-$ или $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{=O})\text{C}\equiv\text{C}-$.

[00145] В некоторых вариантах реализации изобретения L представляет собой

бивалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одна метиленовая единица L заменена на циклопропилен, и одна или две дополнительные метиленовые единицы L независимо заменены на —C(O)—, —NRC(O)—, —C(O)NR—, —N(R)SO₂— или —SO₂N(R)—. Примеры групп L включают —NHC(O)-циклопропилен-SO₂— и —NHC(O)-циклопропилен-.

[00146] Как в целом определено выше, Y представляет собой водород, C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN, или 3-10-членное моноциклическое или бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, и где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, каждый R^e независимо выбран из -Q-Z, оксо, NO₂, галогена, CN, подходящей уходящей группы или C₁₋₆ алифатической группы, где Q представляет собой ковалентную связь или двухвалентную C₁₋₆ насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена Q необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —S—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —SO—, or —SO₂—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)SO₂— или —SO₂N(R)—; и Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

[00147] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой водород.

[00148] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₂₋₆ алкенил, необязательно замещенный оксо, галогеном, NO₂ или CN. В других вариантах реализации Y представляет собой C₂₋₆ алкинил, необязательно замещенный оксо, галогеном, NO₂ или CN. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой C₂₋₆ алкенил. В других вариантах реализации Y представляет собой C₂₋₄ алкинил.

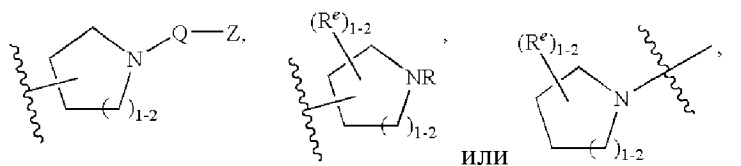
[00149] В других вариантах реализации Y представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный оксо, галогеном, NO₂ или CN. Такие группы Y включают —CH₂F, —CH₂Cl, —CH₂CN и —CH₂NO₂.

[00150] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 3-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где Y замещен 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким,

как определено выше и описано в настоящем документе.

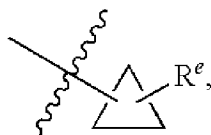
[00151] В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой насыщенное 3-4-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Примерами таких колец являются эпоксидные и оксетановые кольца, где каждое кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждое R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

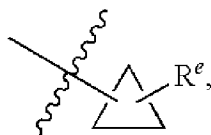
[00152] В других вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 5-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Такие кольца включают пиперидин и пирролидин, где каждое кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждое R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой



где каждый R, Q, Z и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00153] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой насыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, где каждое кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждое R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. В некоторых



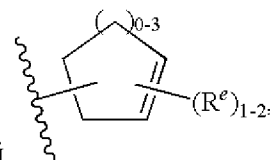
вариантах реализации Y представляет собой , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00154] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропил,

необязательно замещенный галогеном, CN или NO₂.

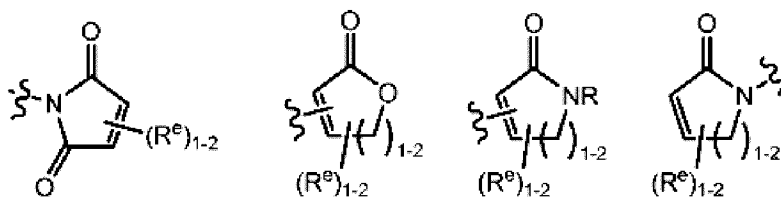
[00155] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 3-6-членное моноциклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 R^e группами, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00156] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил или циклогексенил, где каждое кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждое R^e является таким, как определено 0-3 выше и описано в настоящем



документе. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой , где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00157] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой частично ненасыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Y выбран из:

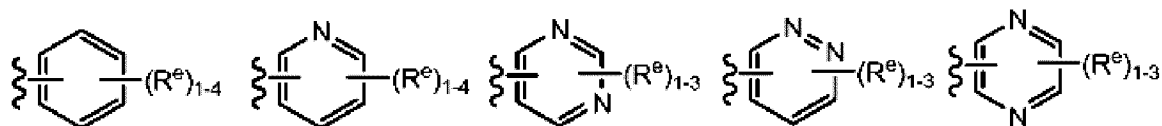


где каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00158] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 6-членное ароматическое кольцо, содержащее 0-2 атома азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой фенил, пиридил или пиримидинил, где каждое кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый

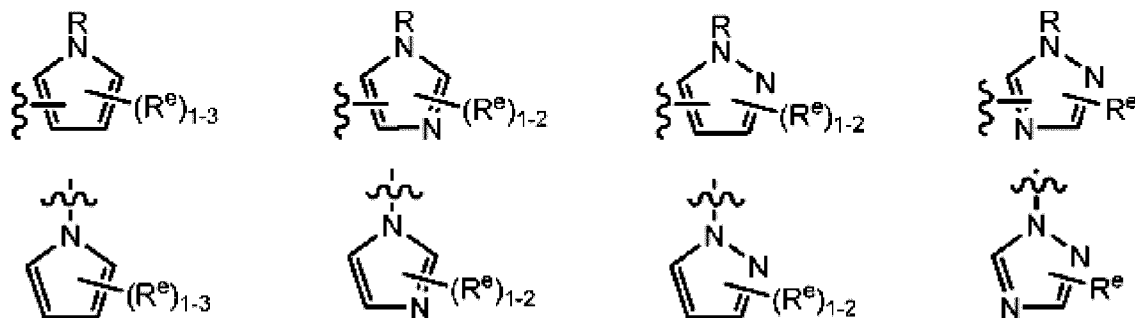
R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

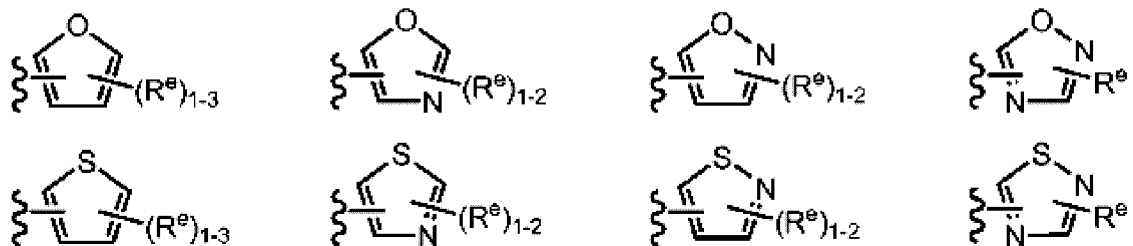
[00159] В некоторых вариантах реализации Y выбран из:



где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00160] В других вариантах реализации Y представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 5-членное частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе. Примерами таких колец являются изоксазолил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, пирролил, фуранил, тиенил, триазол, тиадиазол и оксадиазол, где каждое кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации Y выбран из:





где каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00161] В некоторых вариантах реализации Y представляет собой 8-10-членное бициклическое, насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Согласно другому аспекту Y представляет собой 9-10-членное бициклическое, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе. Примеры таких бициклических колец включают 2,3-дигидробензо[d]изотиазол, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00162] Как в целом определено выше, каждая группа R^e независимо выбрана из -Q-Z, оксо, NO₂, галогена, CN, подходящей уходящей группы или C₁₋₆ алифатической группы, необязательно замещенной оксо, галогеном, NO₂ или CN, где Q представляет собой ковалентную связь или бивалентную C₁₋₆ насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена Q необязательно и независимо заменены на —N(R)—, —S—, —O—, —C(O)—, —OC(O)—, —C(O)O—, —SO— или —SO₂—, —N(R)C(O)—, —C(O)N(R)—, —N(R)SO₂— или —SO₂N(R)—; и Z представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN.

[00163] В некоторых вариантах реализации R^e представляет собой C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN. В других вариантах реализации R^e представляет собой оксо, NO₂, галоген или CN.

[00164] В некоторых вариантах реализации R^e представляет собой -Q-Z, где Q

представляет собой ковалентную связь, а Z представляет собой водород (т.е. R^e представляет собой водород). В других вариантах реализации R^e представляет собой $-Q-Z$, где Q представляет собой бивалентную C_{1-6} насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена Q необязательно и независимо заменены на $-NR-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-SO-$ или $-SO_2-$. В других вариантах реализации Q представляет собой бивалентную C_{2-6} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую по меньшей мере одну двойную связь, где одно или два метиленовых звена Q необязательно и независимо заменены $-NR-$, $-NRC(O)-$, $-C(O)NR-$, $-S-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-SO-$ или $-SO_2-$. В некоторых вариантах реализации Z -фрагмент группы R^e представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации $-Q-Z$ представляет собой $-NHC(O)CH=CH_2$ или $-C(O)CH=CH_2$.

[00165] В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^e независимо выбран из оксо, NO_2 , CN , фтора, хлора, $-NHC(O)CH=CH_2$, $-C(O)CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C(O)OCH_2Cl$, $-C(O)OCH_2F$, $-C(O)OCH_2CN$, $-C(O)CH_2Cl$, $-C(O)CH_2F$, $-C(O)CH_2CN$ или $-CH_2C(O)CH_3$.

[00166] В некоторых вариантах реализации R^e представляет собой подходящую уходящую группу, то есть группу, которая подвержена нуклеофильному замещению. «Подходящая уходящая группа» представляет собой химическую группу, которая легко вытесняется желаемым входящим химическим фрагментом, таким как тиольный фрагмент представляющего интерес цистеина. Подходящие уходящие группы хорошо известны из уровня техники, *например*, см. “Advanced Organic Chemistry,” Jerry March, 5th Ed., pp. 351-357, John Wiley and Sons, N.Y. Такие уходящие группы включают, но не ограничиваются ими, галоген, алкокси, сульфонилокси, необязательно замещенные алкилсульфонилокси, необязательно замещенные алкенилсульфонилокси, необязательно замещенные арилсульфонилокси, ацильные и диазониевые фрагменты. Примеры подходящих уходящих групп включают хлор, йод, бром, фтор, ацетокси, метансульфонилокси (мезилокси), тозиллокси, трифлилокси, нитрофенилсульфонилокси (нозиллокси) и бромфенилсульфонилокси (брозиллокси).

[00167] В некоторых вариантах реализации применяют следующие варианты реализации и комбинации $-L-Y$:

- (a) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены на —NRC(O)—, —C(O)NR—, —N(R)SO₂—, —SO₂N(R)—, —S—, —S(O)—, —SO₂—, —OC(O)—, —C(O)O—, циклопропилен, —O—, —N(R)— или —C(O)—; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (b) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено L заменено на —C(O)—, —NRC(O)—, —C(O)NR—, —N(R)SO₂—, —SO₂N(R)—, —S—, —S(O)—, —SO₂—, —OC(O)— или —C(O)O—, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены циклопропиленом, —O—, —N(R)— или —C(O)—; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (c) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь и по меньшей мере одно метиленовое звено L заменено на —C(O)—, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены циклопропиленом, —O—, —N(R)— или —C(O)—; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (d) L представляет собой бивалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одно метиленовое звено L заменено на —C(O)—; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (e) L представляет собой двухвалентную C₂₋₈ неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну двойную связь, и по меньшей мере одна метиленовая единица L заменена на —OC(O)—; и Y представляет собой водород или C₁₋₆ алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

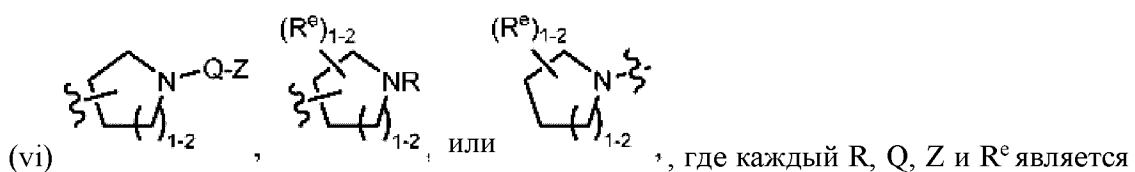
- (f) L представляет собой $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$, $-\text{NRC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NRSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NRC}(\text{O})$ циклопропилен-; где R представляет собой H или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- (g) L представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)-$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}=\text{N}_2)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}(\text{=CH}_2)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ циклопропилен-; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- (h) L представляет собой двухвалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну алкилиденильную двойную связь и по меньшей мере одно метиленовое звено L заменено на $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены циклопропиленом, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- (i) L представляет собой бивалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где L имеет по меньшей мере одну тройную связь, и одно или два дополнительных метиленовых звена L необязательно и независимо заменены на $-\text{NRC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}-$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(j) L представляет собой $—C\equiv C—$, $—C\equiv CCH_2N$ (изопропил)-, $—NHC(O)C\equiv CCH_2CH_2—$, $—CH_2—C\equiv C\equiv CH_2—$, $—C\equiv CCH_2O—$, $—CH_2C(O)C\equiv C—$, $—C(O)C\equiv C—$ или $—CH_2C(=O)C\equiv C—$; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(k) L представляет собой бивалентную C_{2-8} неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно метиленовое звено L заменено циклопропиленом, и одно или два дополнительных метиленовых звена L независимо заменены на $—NRC(O)—$, $—C(O)NR—$, $—N(R)SO_2—$, $—SO_2N(R)—$, $—S—$, $—S(O)—$, $—SO_2—$, $—OC(O)—$ или $—C(O)O—$; и Y представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, необязательно замещенную оксо, галогеном, NO_2 или CN; или

(l) L представляет собой ковалентную связь, и Y выбран из:

- (i) C_{1-6} алкила, замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN;
- (ii) C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- (iii) C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN; или
- (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, имеющего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e , где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или
- (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

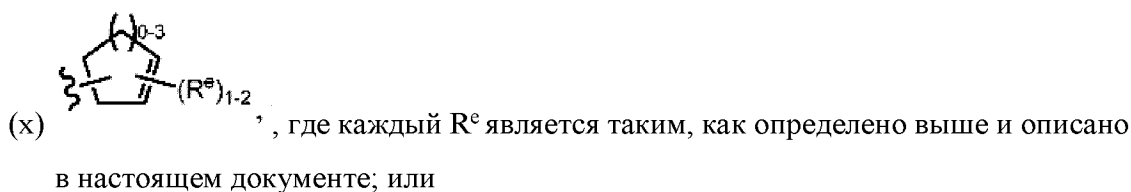


(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

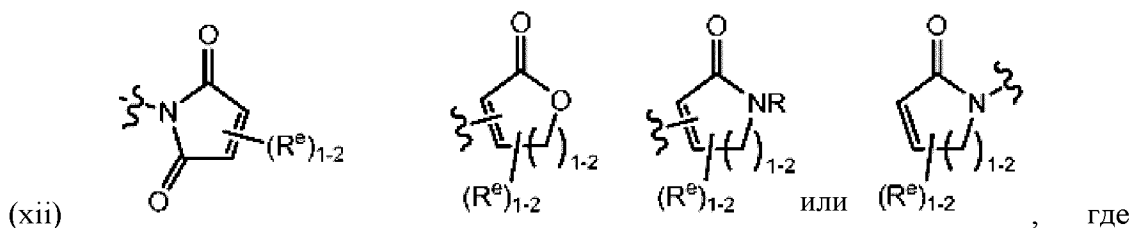
(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или

серы, где указанное кольцо замещено 1-4 R^e группами, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

- (ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

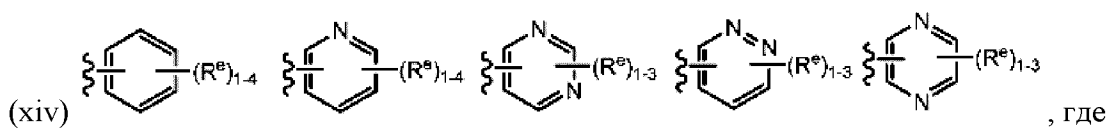


- (xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



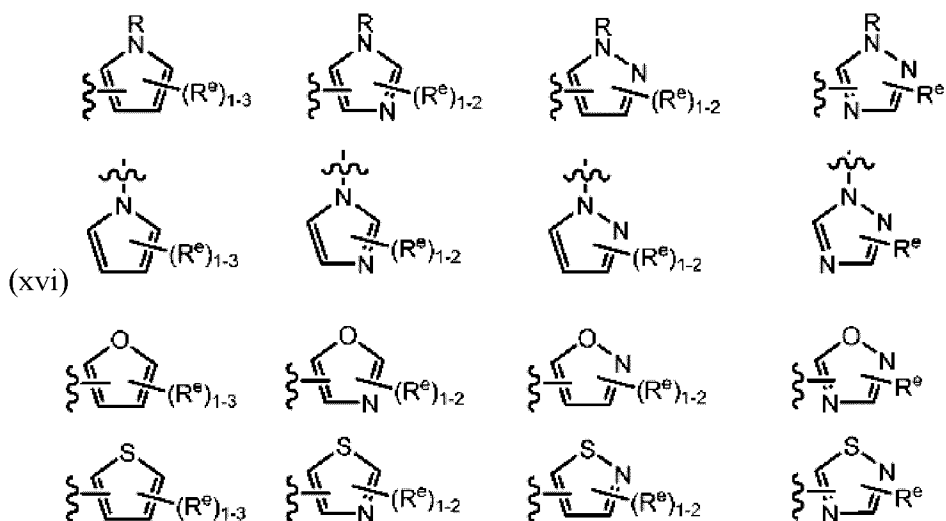
каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

- (xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атома азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или



каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

- (xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e, где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или

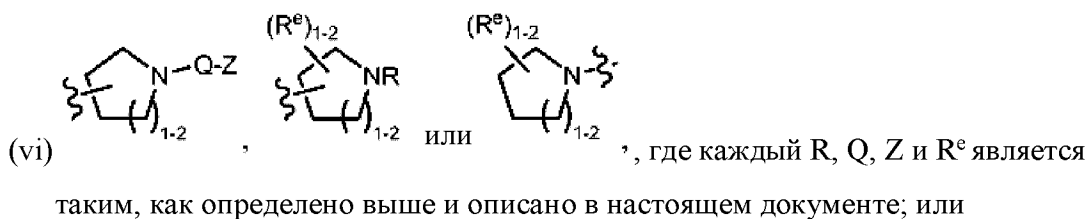


где каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xvii) 8-10-членного бициклического, насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе;

(m) L представляет собой —C(O)— и Y выбран из:

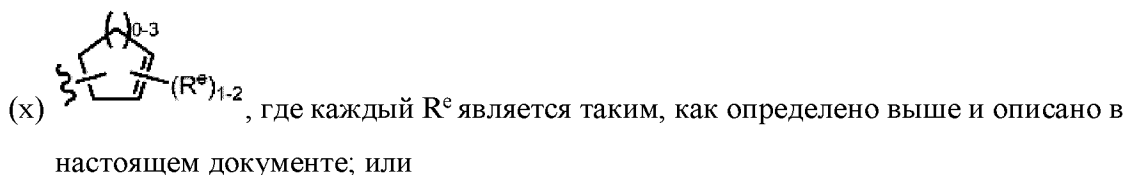
- (i) C₁₋₆ алкила, замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (ii) C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (iii) C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или
- (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, имеющего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или
- (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



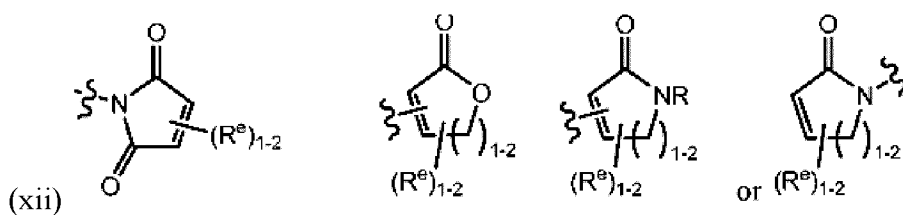
(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 R^e группами, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

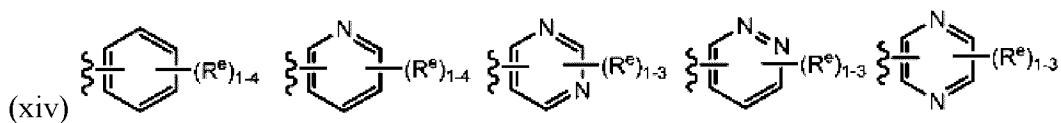


(xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



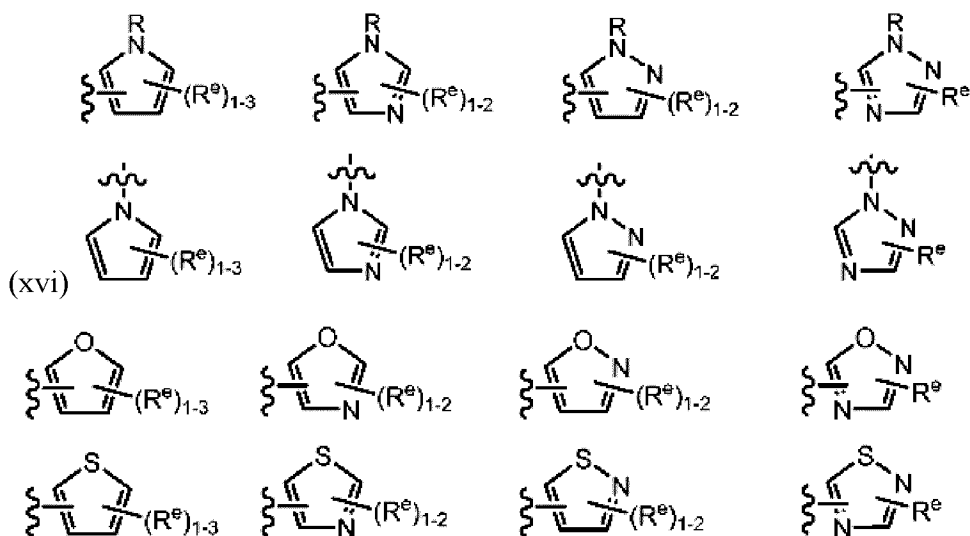
где каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атома азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или



где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или



где каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

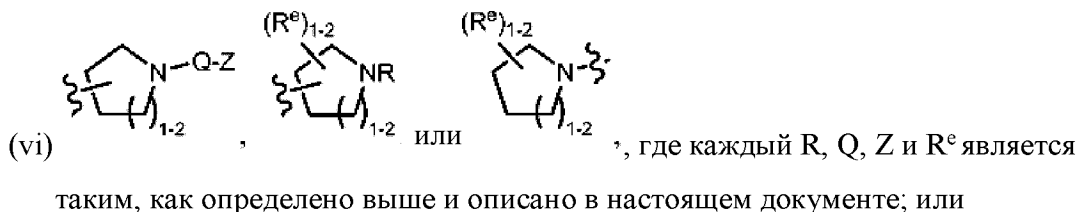
(xvii) 8-10-членного бициклического, насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе;

(n) L представляет собой $—N(R)C(O)—$ и Y выбран из:

- (i) C_{1-6} алкила, замещенный оксо, галогеном, NO_2 или CN ; или
- (ii) C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN ; или
- (iii) C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO_2 или CN ; или
- (iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклическое кольца, имеющего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2

группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

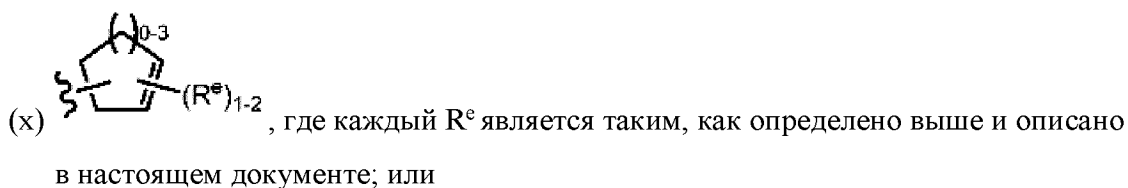
- (v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



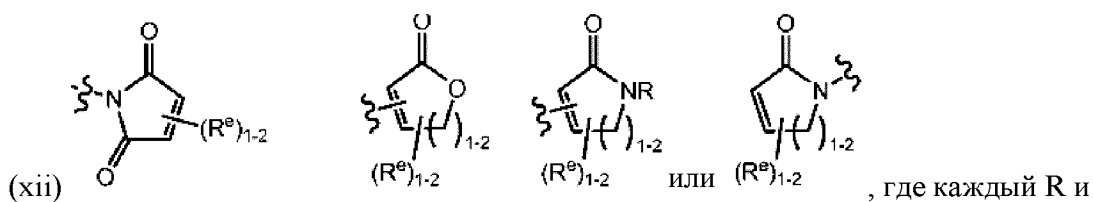
- (vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

- (viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 R^e группами, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

- (ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

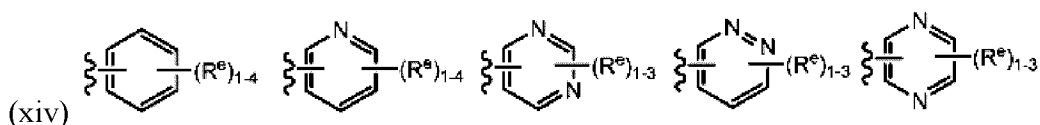


- (xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



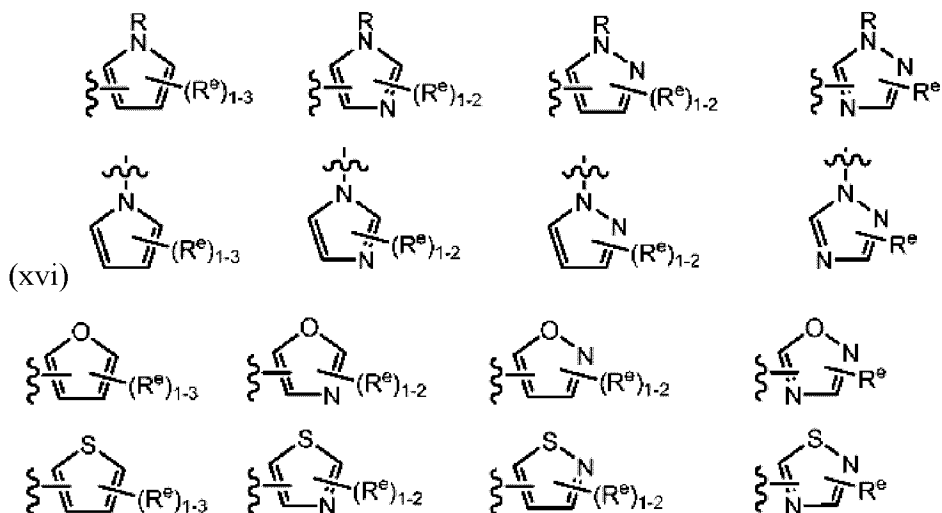
R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атома азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или



где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e , где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или



где каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xvii) 8-10-членного бициклического, насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из

азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе;

(o) L представляет собой двухвалентную C₁₋₈ насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь; и Y выбран из:

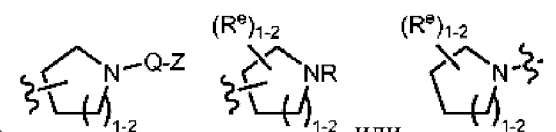
(i) C₁₋₆ алкила, замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN;

(ii) C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(iii) C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, имеющего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

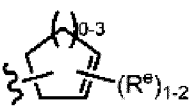
(vi) , где каждый R, Q, Z и R^e является

таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

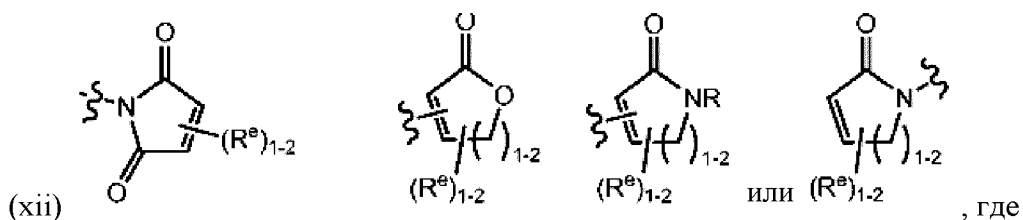
(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 R^e группами, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

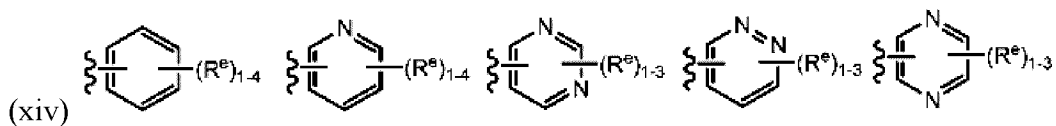
(x) , где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



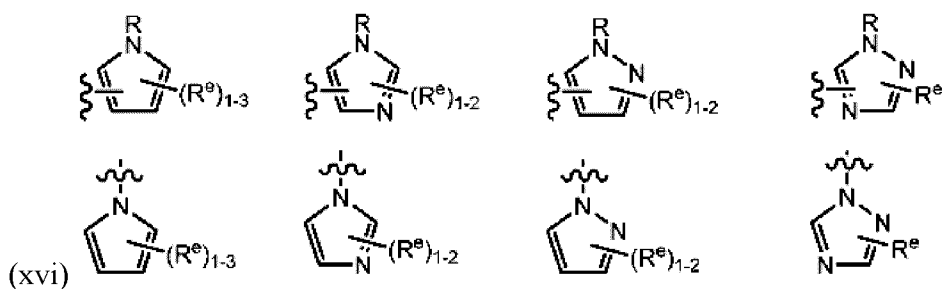
каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

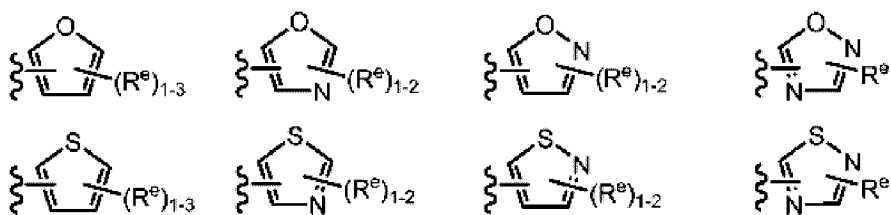
(xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атома азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или



где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3 группами R^e, где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или





где каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(xvii) 8-10-членного бициклического, насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе;

(p) L представляет собой ковалентную связь, —CH₂—, —NH—, —C(O)—, —CH₂NH—, —NHCH₂—, —NHC(O)—, —NHC(O)CH₂OC(O)—, —CH₂NHC(O)—, —NHSO₂—, —NHSO₂CH₂—, —NHC(O)CH₂OC(O)— или —SO₂NH—; и Y выбран из:

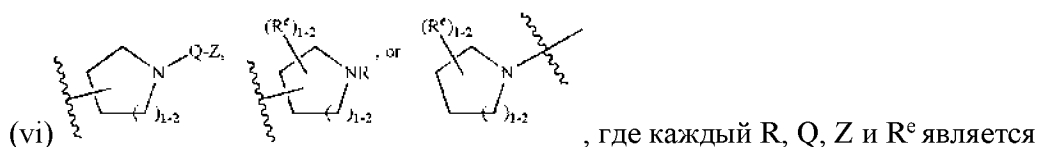
(i) C₁₋₆ алкила, замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(ii) C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(iii) C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного оксо, галогеном, NO₂ или CN; или

(iv) насыщенного 3-4-членного гетероциклического кольца, имеющего 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-2 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

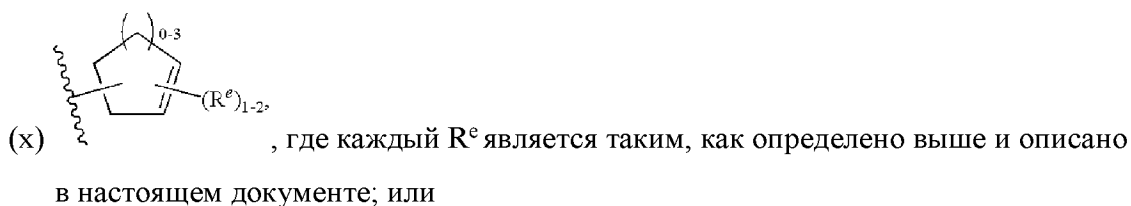
(v) насыщенного 5-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода или азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



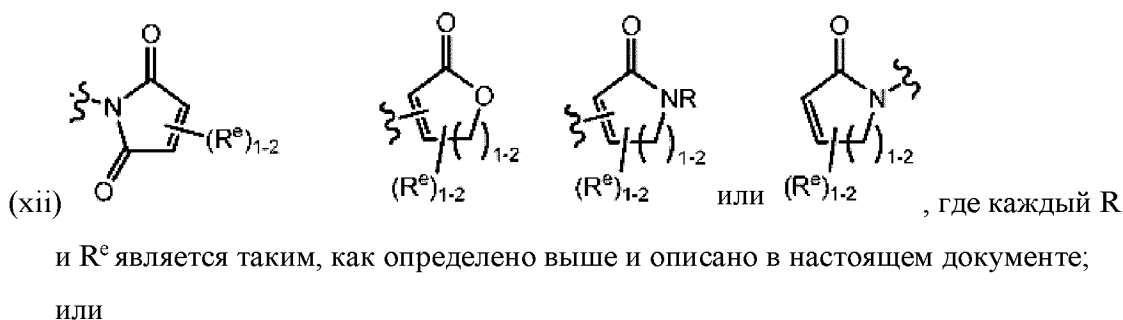
таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

(vii) насыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

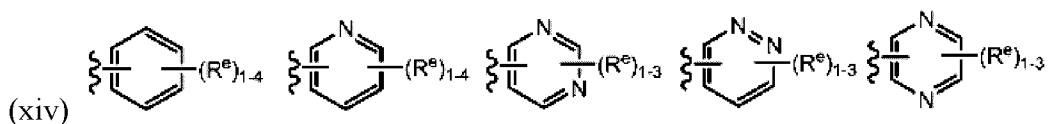
- (viii) частично ненасыщенного 3-6-членного моноциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 R^e группами, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или
- (ix) частично ненасыщенного 3-6-членного карбоциклического кольца, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



- (xi) частично ненасыщенного 4-6-членного гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или



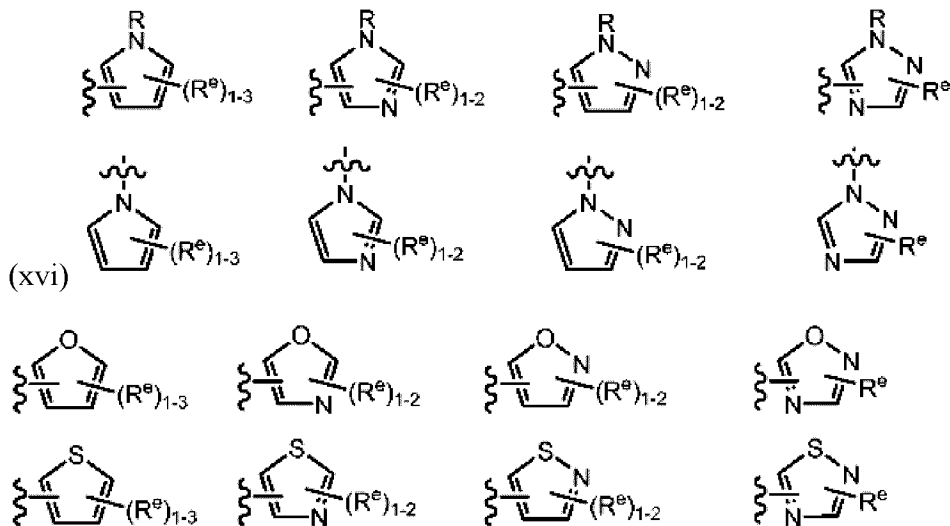
- (xiii) 6-членного ароматического кольца, содержащего 0-2 атома азота, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e, где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или



где каждый R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

- (xv) 5-членного гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-3

группами R^e , где каждая группа R^e является такой, как определено выше и описано в настоящем документе; или

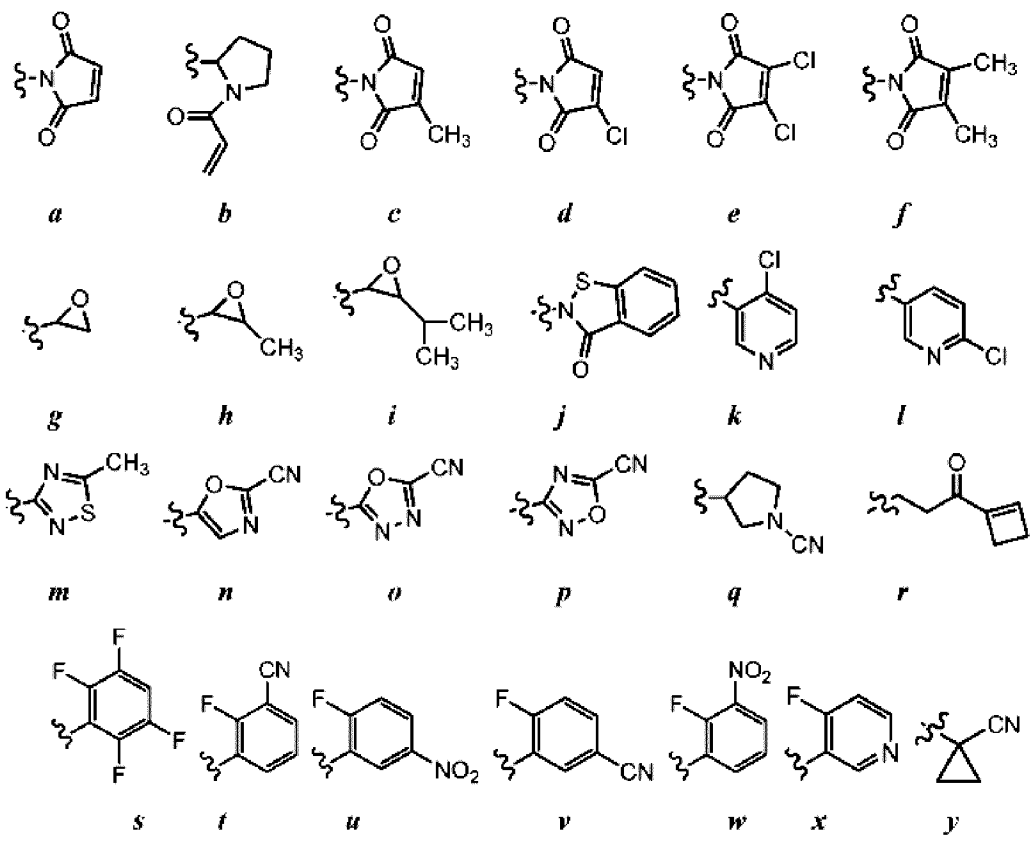


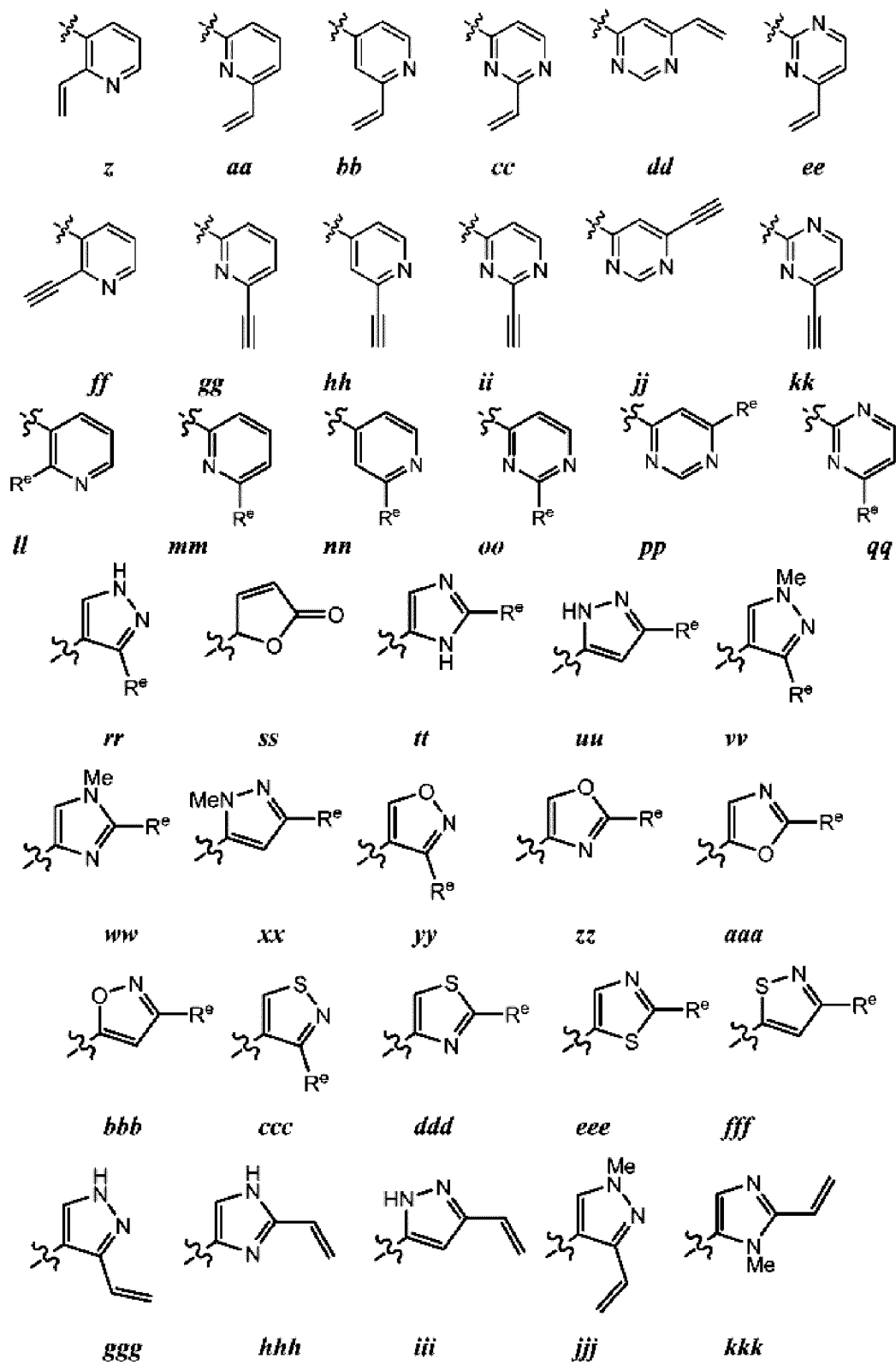
где каждый R и R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе; или

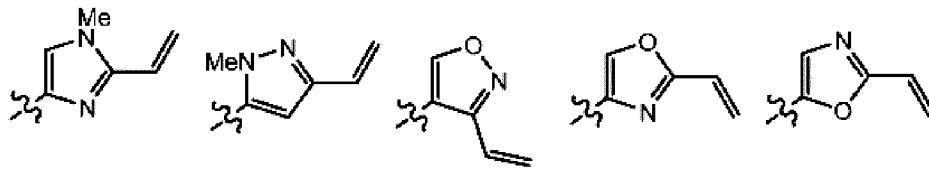
(xvii) 8-10-членного бициклического, насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, где указанное кольцо замещено 1-4 группами R^e , где R^e является таким, как определено выше и описано в настоящем документе.

[00168] В некоторых вариантах реализации группа Y выбрана из групп, приведенных ниже в Таблице 1-1, где каждая волнистая линия указывает на место присоединения к остальной молекуле.

Таблица 1-1 . Иллюстративные группы Y







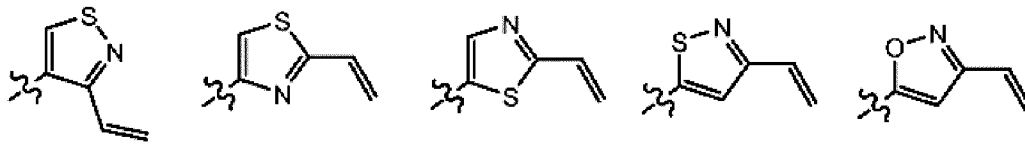
lll

mmm

nnn

ooo

ppp



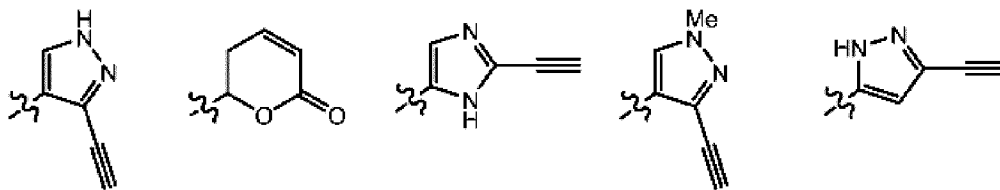
qqq

rrr

sss

ttt

uuu



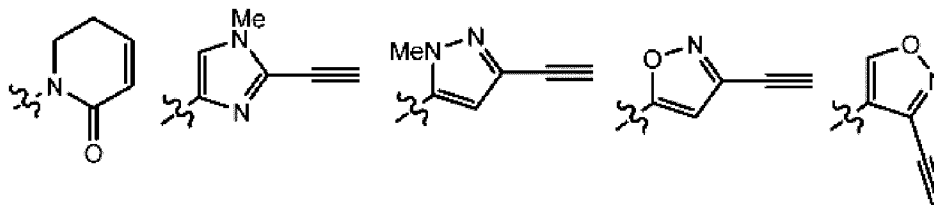
vvv

qqq

www

xxx

yyy



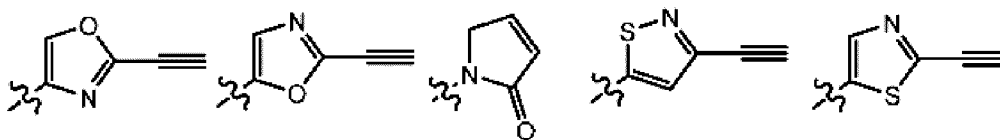
zzz

aaaa

bbbb

cccc

dddd



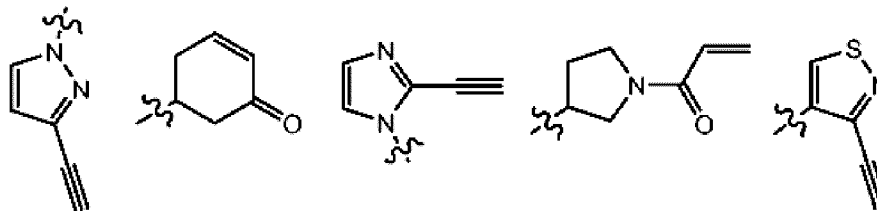
eeee

ffff

gggg

hhhh

iiii



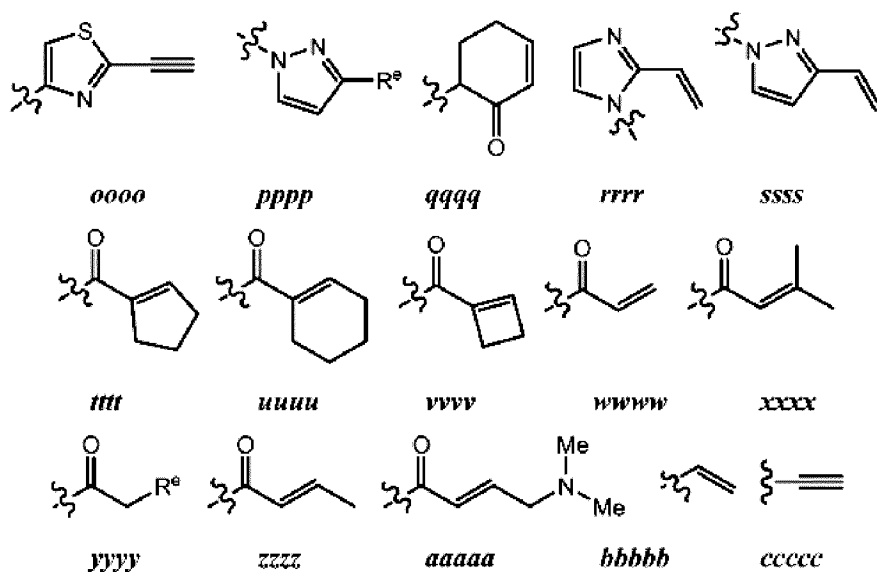
jjj

kkkk

lll

mmmm

nnnn

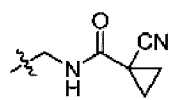


где каждый R^e независимо представляет собой подходящую уходящую группу, NO_2 , CN или оксо.

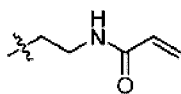
[00169] В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа представляет собой $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NH}$ (изопропил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}\equiv\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CH}$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{=O})\text{C}\equiv\text{CH}$. В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ или $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$.

[00170] В некоторых вариантах реализации реакционноспособная группа выбрана из групп, приведенных ниже в таблице 1-2, где каждая волнистая линия указывает на место присоединения к остальной молекуле.

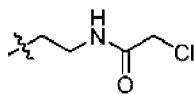
Таблица 1-2. Иллюстративные реакционноспособные группы



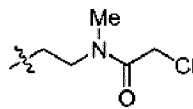
a



b



c



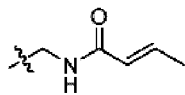
d



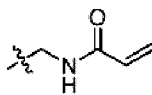
e



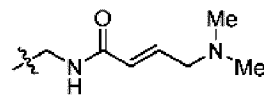
f



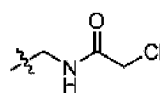
g



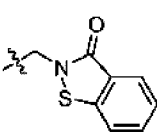
h



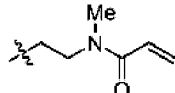
i



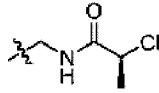
j



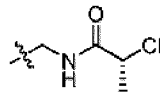
k



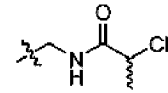
l



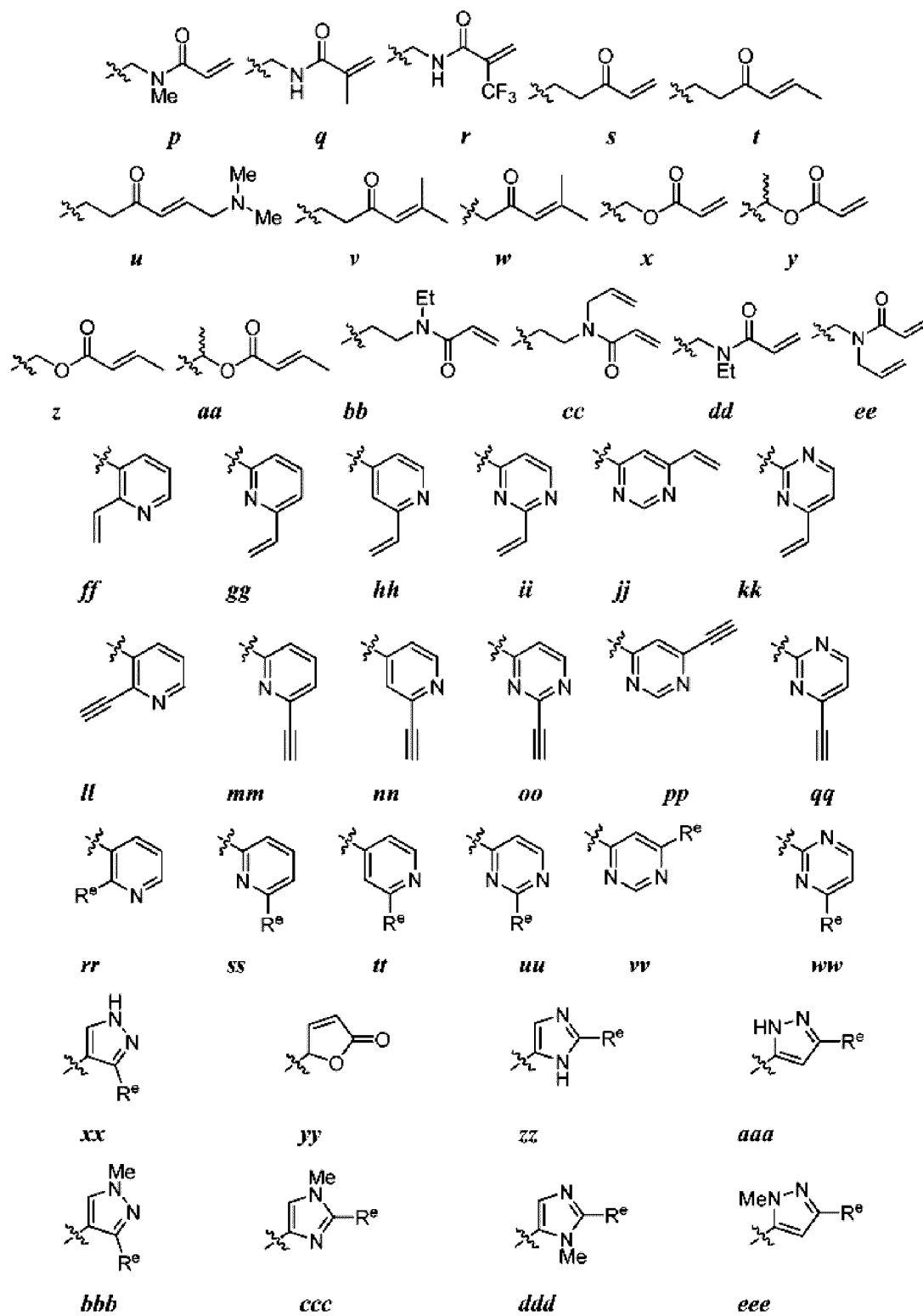
m

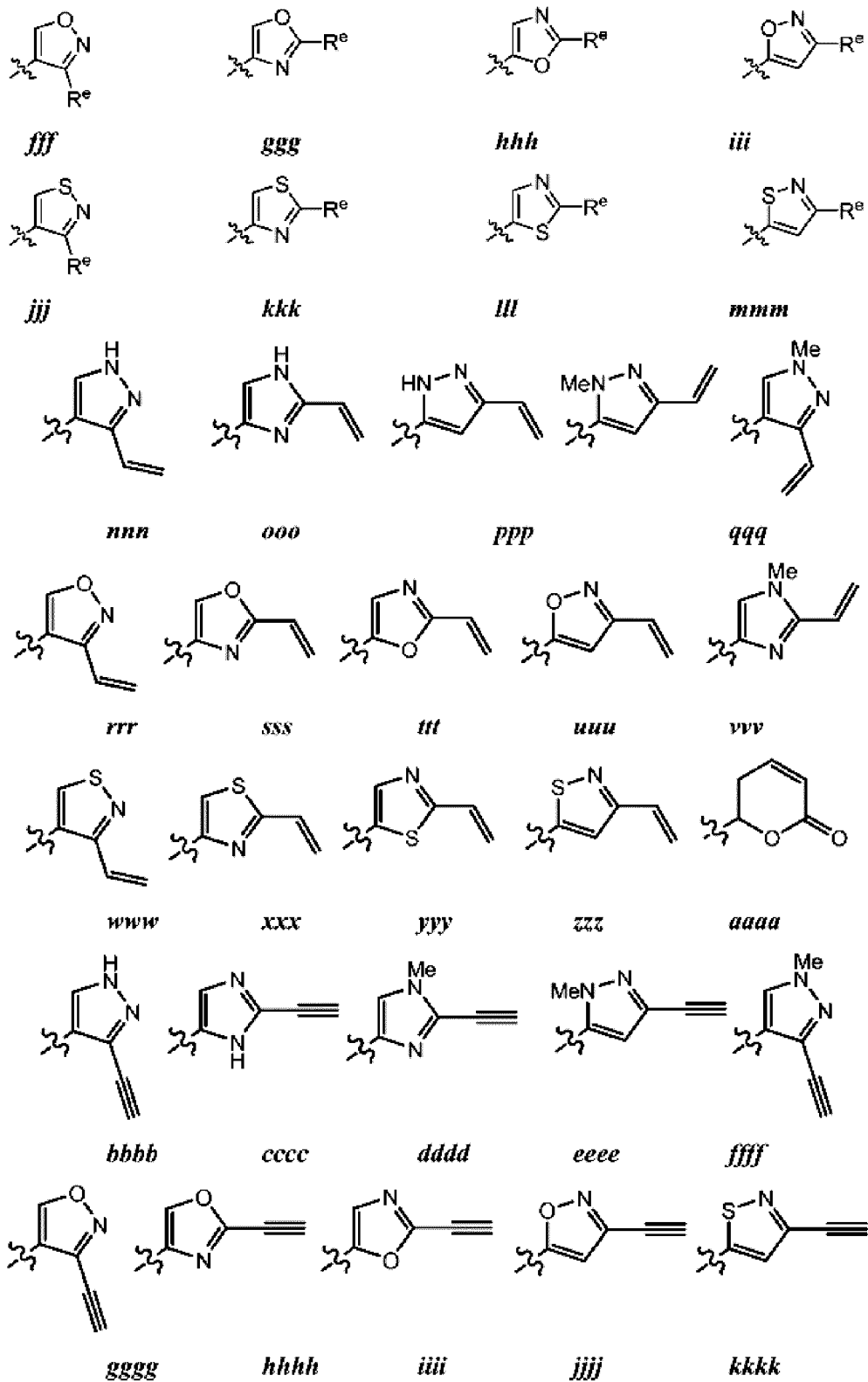


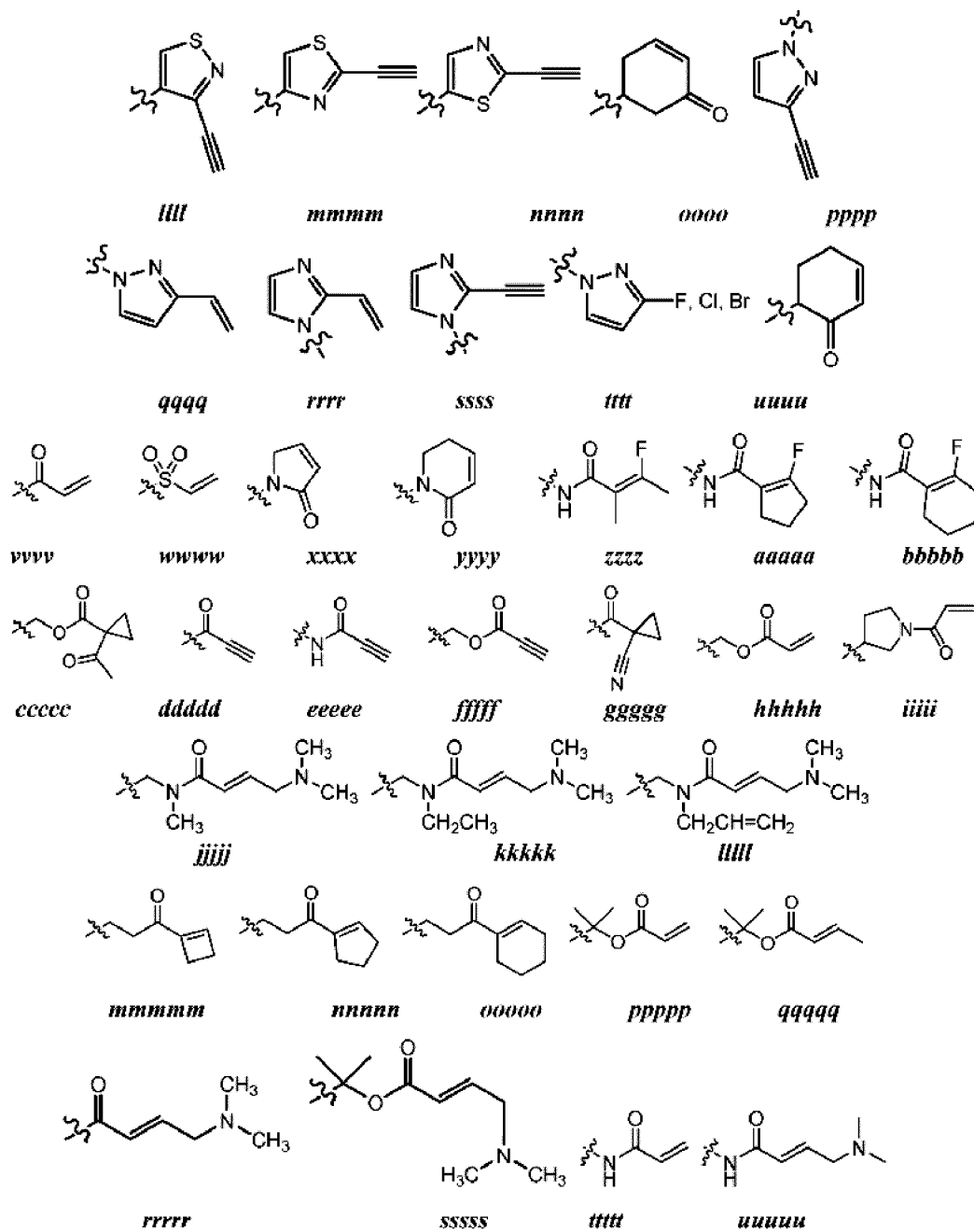
n

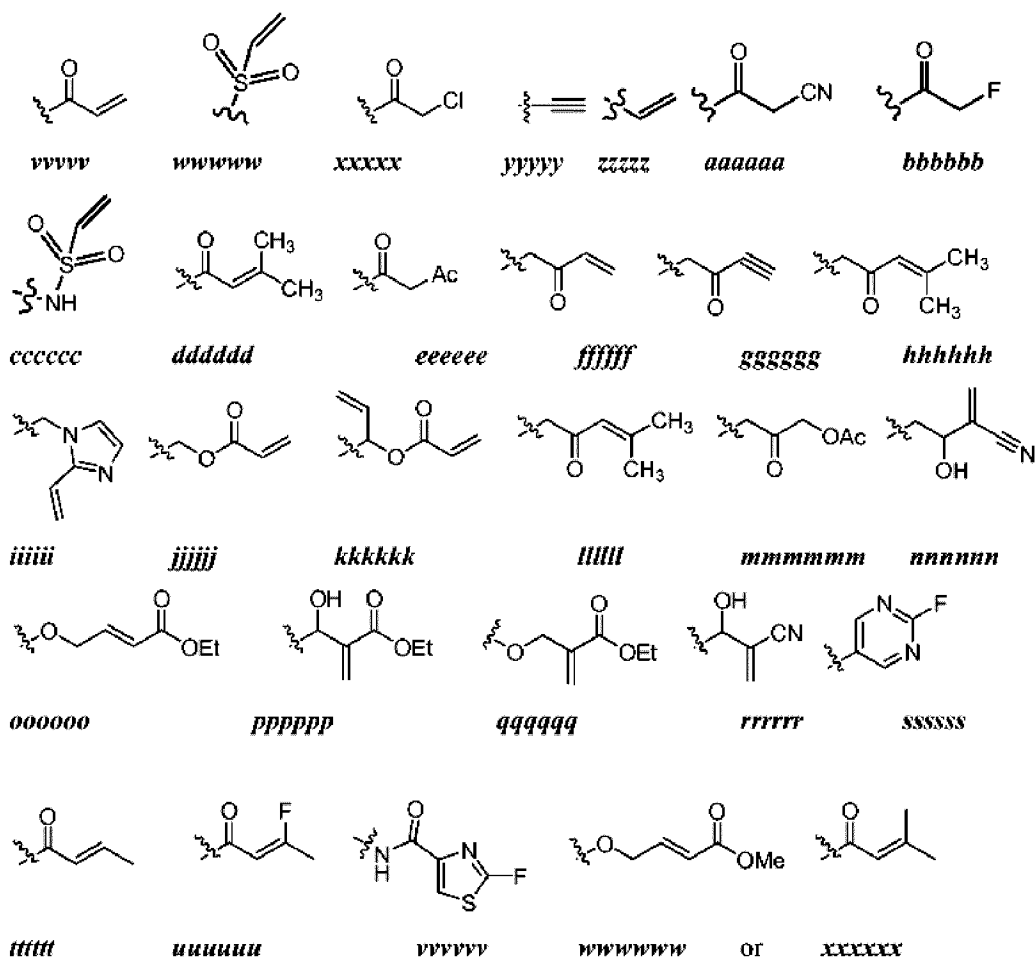


o



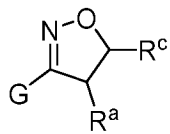











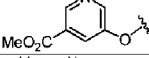
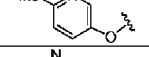

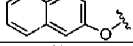

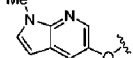

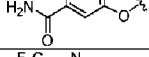
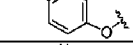

где каждый R^e независимо представляет собой подходящую уходящую группу, NO₂, CN или оксо.

[00171] В некоторых вариантах реализации Y реакционноспособной группы представляет собой изоксазолиновое соединение или производное, способное ковалентно связываться с серином. В некоторых вариантах реализации Y реакционноспособной группы представляет собой изоксазолиновое соединение или производное, описанное в WO 2010135360, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Как понятно специалисту в данной области техники, изоксазолиновое соединение или производное, описанное в WO 2010135360, в качестве Y реакционноспособной группы, может ковалентно соединяться с L реакционноспособной группы в любом разумном положении изоксазолинового соединения или производного. В некоторых вариантах реализации Y реакционноспособной группы представляет собой:



где G, R^a и R^c представляют собой:

G	R ^a	R ^c
-Br	-H	-H
-Cl	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H

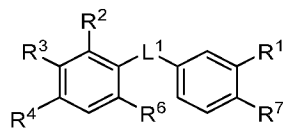
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H

	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H

	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H

	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
	-H	-H
-Br	-CH ₃	-H
-Br	-CH ₃	-H
	-CH ₃	-H
-Br	-H	-CH ₃
	-H	-CH ₃
-Br	-H	-CF ₃
	-H	-CF ₃
-Br	-H	-CH ₂ CH ₃

[00172] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (II):



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано в настоящем документе.

[00173] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

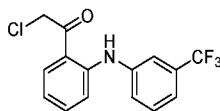
R² представляет собой реакционноспособную группу;

R³ представляет собой -H;

R⁴ представляет собой -H, -S(O)₂N(R)₂; -S(O)N(R)₂ или -C(O)N(R)₂, где каждый R независимо выбран из -H и необязательно замещенной -C₁₋₆ алифатической группы;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H,



при условии, что соединение не является

[00174] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R² представляет собой необязательно замещенное 5-членное ароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 атома азота;

R³ представляет собой -H;

R⁴ представляет собой реакционноспособную группу;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H.

[00175] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -O-;

R¹ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R² представляет собой -H;

R³ представляет собой реакционноспособную группу;

R⁴ представляет собой -H;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу;

R⁷ представляет собой -H.

[00176] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -O-;

R¹ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R² представляет собой -H;

R³ представляет собой реакционноспособную группу;

R⁴ представляет собой -H;

R⁶ представляет собой -H;

R⁷ представляет собой -H или галоген.

[00177] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -O-;

R¹ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

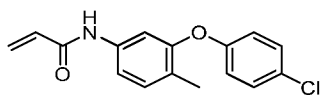
R² представляет собой -H;

R³ представляет собой реакционноспособную группу;

R⁴ представляет собой -H;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H или галоген,



при условии, что соединение не является

[00178] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

R² представляет собой -H;

R³ представляет собой реакционноспособную группу;

R⁴ представляет собой -H;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу;

R⁷ представляет собой -H или галоген.

[00179] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

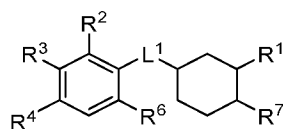
каждый из R² и R⁴ независимо представляет собой реакционноспособную группу;

R³ представляет собой -H;

R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H или галоген.

[00180] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы III:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные являются такими, как описано в настоящем документе.

[00181] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой -NH-;

R¹ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном;

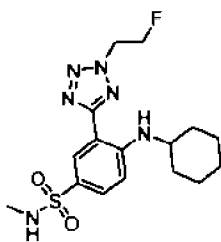
R² представляет собой реакционноспособную группу;

R³ представляет собой -H;

R⁴ представляет собой -S(O)₂N(R)₂, -S(O)N(R)₂ или -C(O)N(R)₂, каждый R независимо выбран из -H и необязательно замещенной -C₁₋₆ алифатической группы;

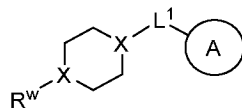
R⁶ представляет собой -H или -C₁₋₆ алифатическую группу; и

R⁷ представляет собой -H или галоген,



при условии, что соединение не является

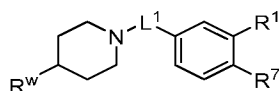
[00182] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IV):



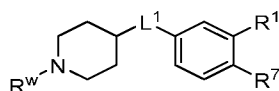
IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольца A, R^w и L¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00183] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IVa) или (IVb):



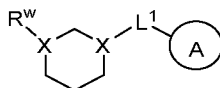
IVa



IVb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R¹, R⁷, R^w и L¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

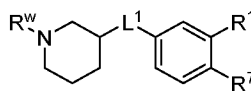
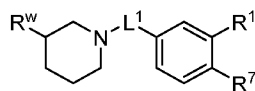
[00184] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (V):



V

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольца A, R^w и L¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

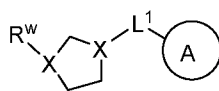
[00185] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Va) или (Vb):



Va**Vb**

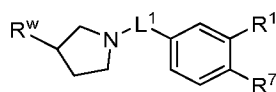
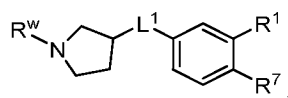
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00186] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VI):

**VI**

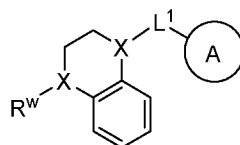
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольца A, R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00187] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VIa) или (VIb):

**VIa****VIb**

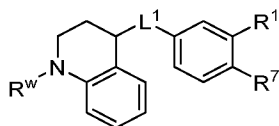
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00188] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VII):

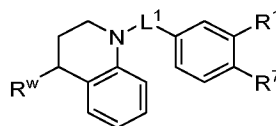
**VII**

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольца A, R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00189] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VIIa) или (VIIb):



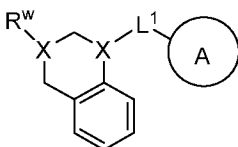
VIIa



VIIb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

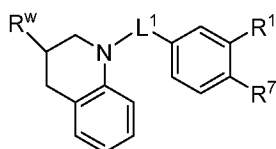
[00190] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VIII):



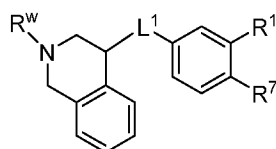
VIII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X независимо представляет собой C или N; и каждый из Кольца A, R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00191] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (VIIIa) или (VIIIb):



VIIIa



VIIIb

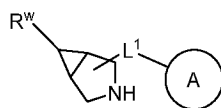
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 , R^7 , R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00192] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение Формул (IV), (IVa), (IVb), (V), (Va), (Vb), (VI), (VIa), (VIb), (VII), (VIIa), (VIIb), (VIII), (VIIIa) или (VIIIb) или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1

представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{NH}-\text{CH}_2-$; R^1 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-6}$ алкил, замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном; R^w представляет собой реакционноспособную группу; и R^7 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{C}_{1-6}$ алифатическую группу, замещенную 1, 2, 3, 4, 5 или 6 раз галогеном.

[00193] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли, где Кольцо А представляет собой фенил, 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 азота, или 10-членное бициклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1-2 азота; Кольцо В представляет собой фенил или 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 азота; и каждый из R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

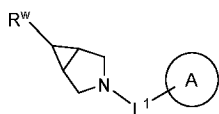
[00194] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IX):



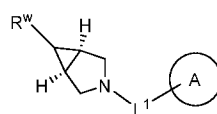
IX

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из Кольца А, R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00195] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (IXa) или (IXb):



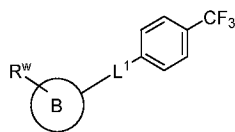
IXa



IXb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из Кольца А, R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

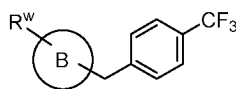
[00196] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (X):



X

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из Кольца В, R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях, при условии, что L^1 не является $-NH-C(O)-$ или $-O-CH_2-$.

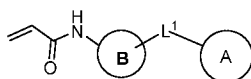
[00197] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (Xa):



Xa

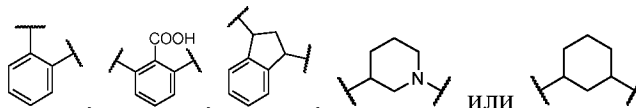
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из Кольца В и R^w является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.






[00198] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XI):



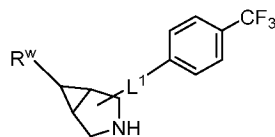
XI

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из Кольца А, Кольца В и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях, при условии,



что Кольцо В не является , , ,  или . В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 азот.

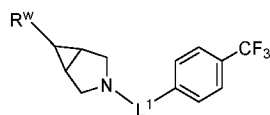
[00199] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XII):



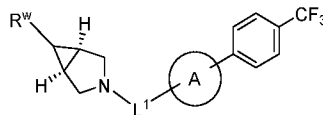
XII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00200] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIIa) или (XIIb):



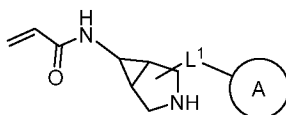
XIIa



XIIb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^w и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

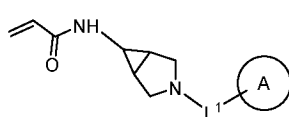
[00201] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIII):



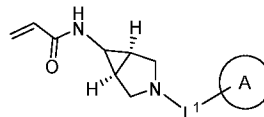
XIII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца A и L^1 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

[00202] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIIIa) или (XIIIb):



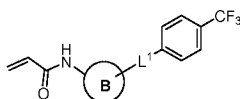
XIIIa



XIIIb

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из кольца А и L¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях.

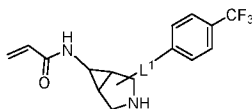
[00203] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XIV):



XIV

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из Кольца В и L¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных комбинациях. В некоторых вариантах реализации L¹ представляет собой -CH₂-.

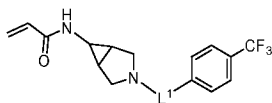
[00204] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XV):



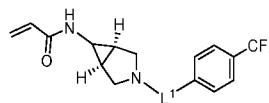
XV

или его фармацевтически приемлемая соль, где L¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе.

[00205] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (XVa) или (XVb):



XVa

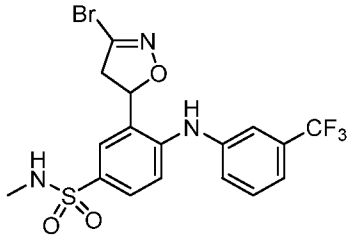
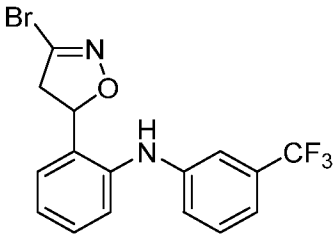
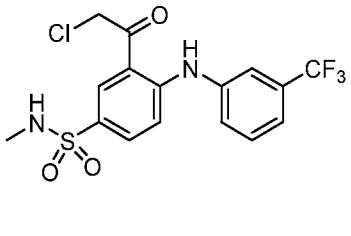
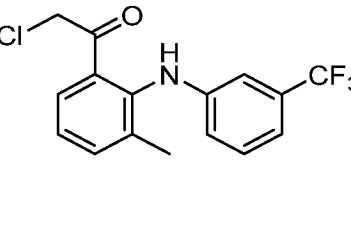
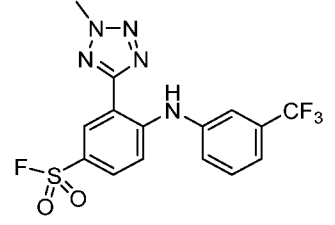
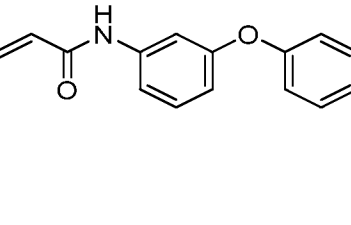
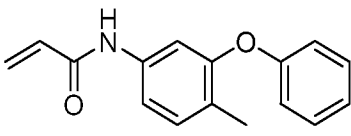
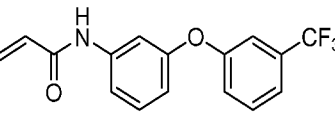
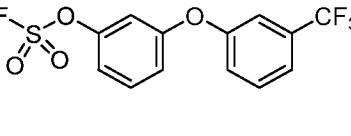
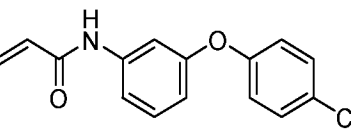
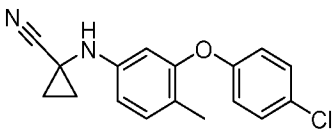
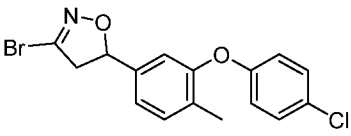
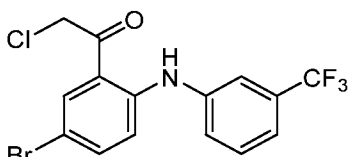
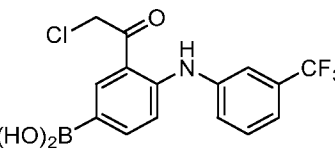
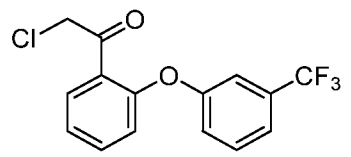
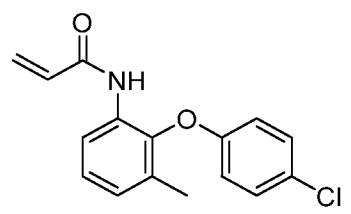
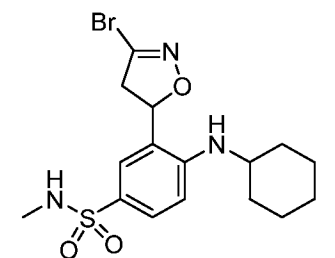
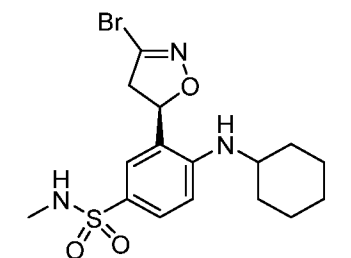


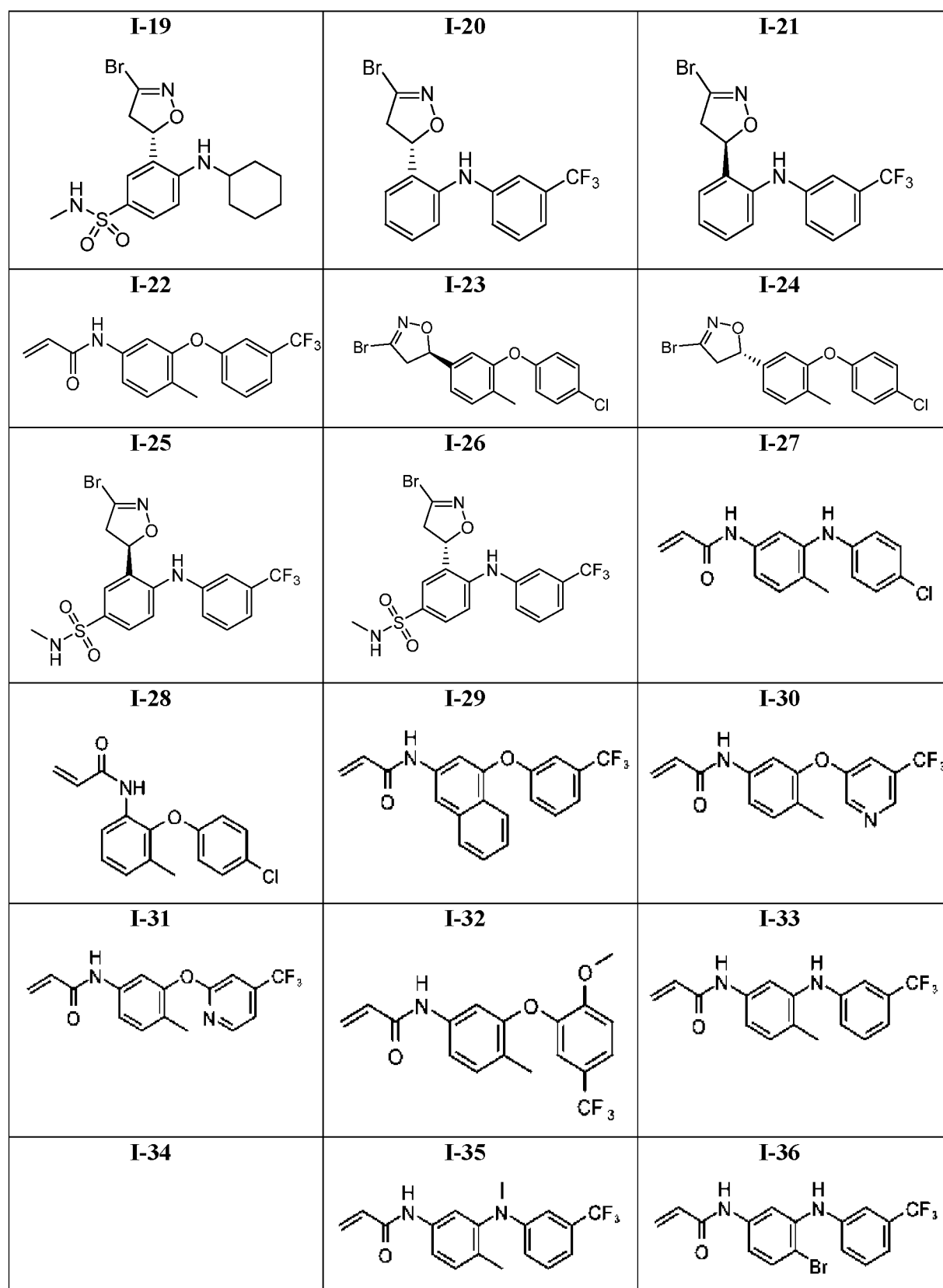
XVb

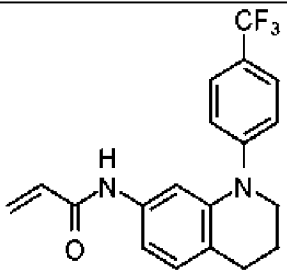
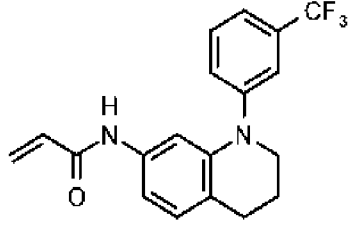
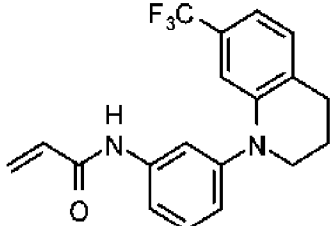
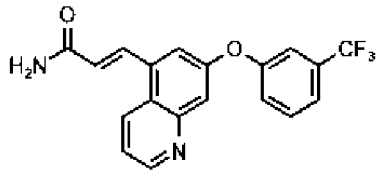
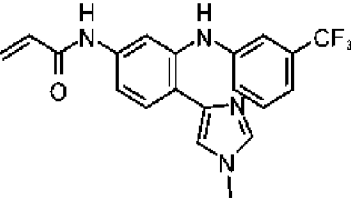
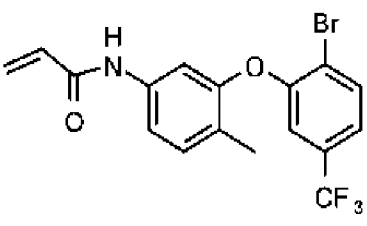
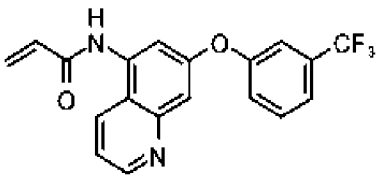
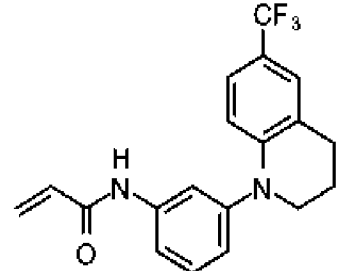
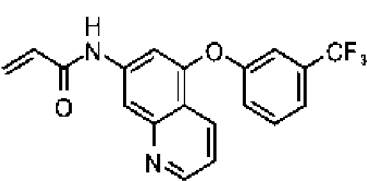
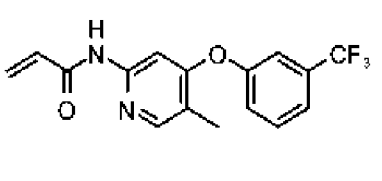
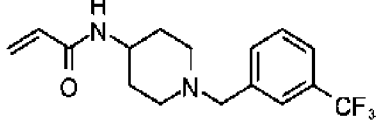
или его фармацевтически приемлемая соль, где L¹ является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе.

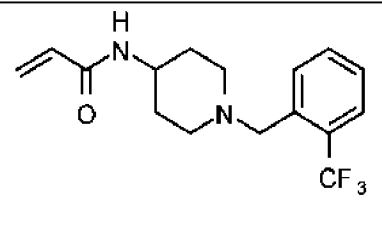
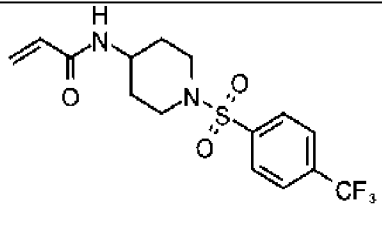
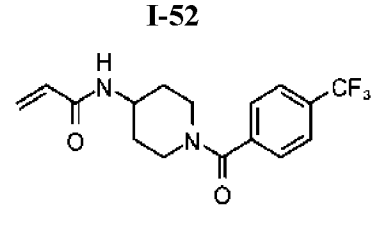
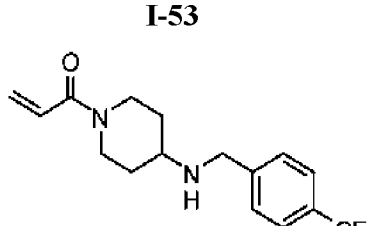
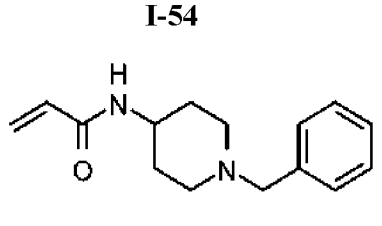
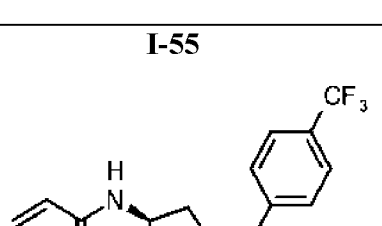
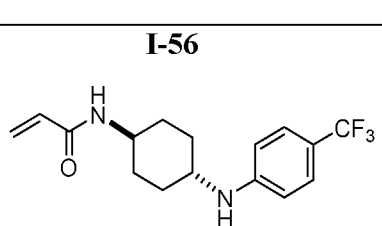
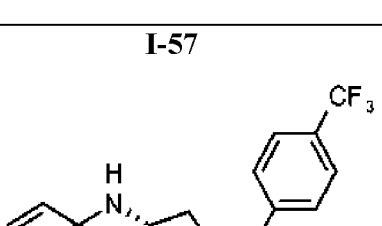
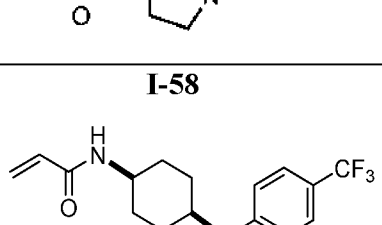
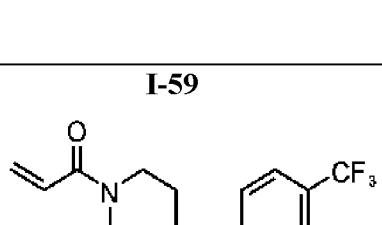
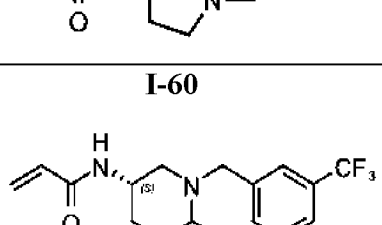
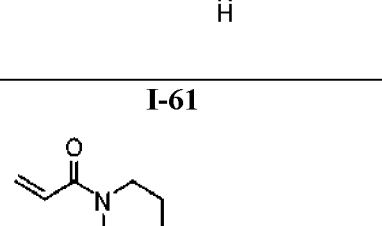
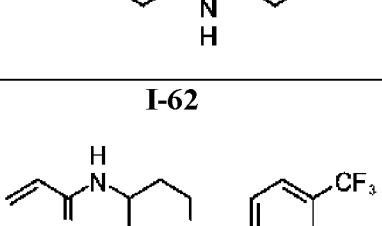
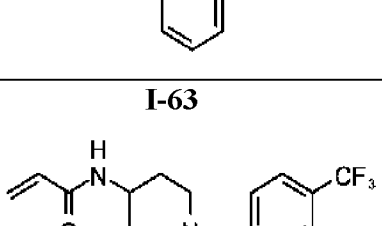
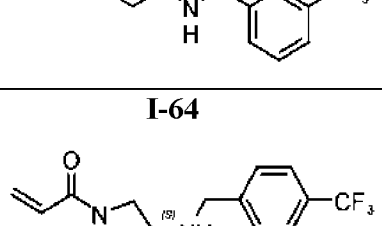
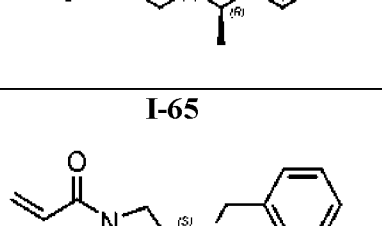
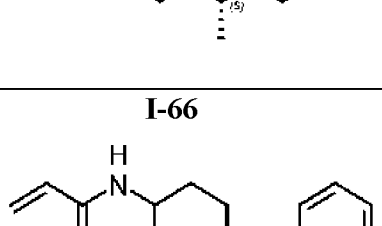
[00206] Примерные соединения согласно настоящему изобретению представлены в **таблице 1** ниже.

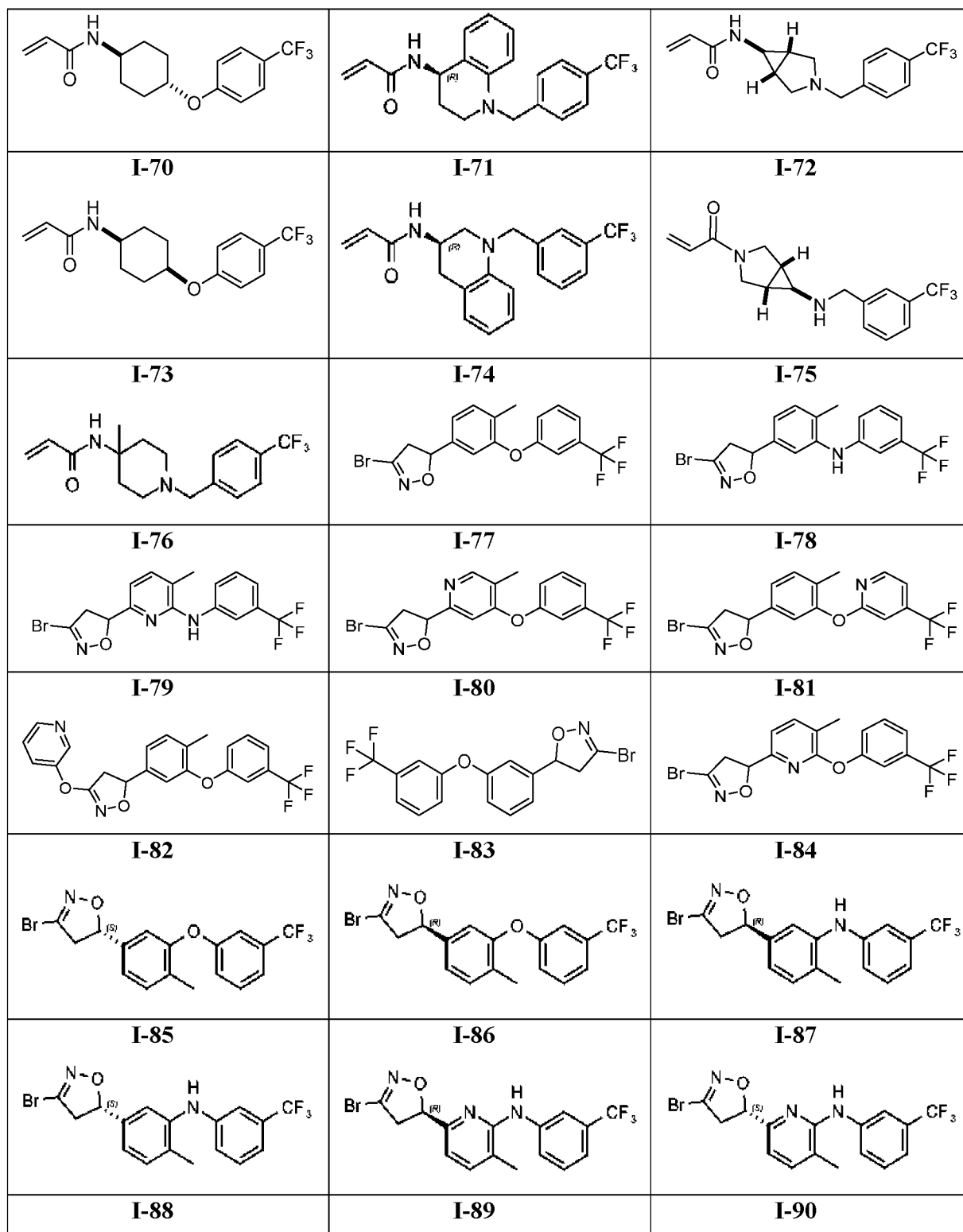
Таблица 1: Иллюстративные соединения

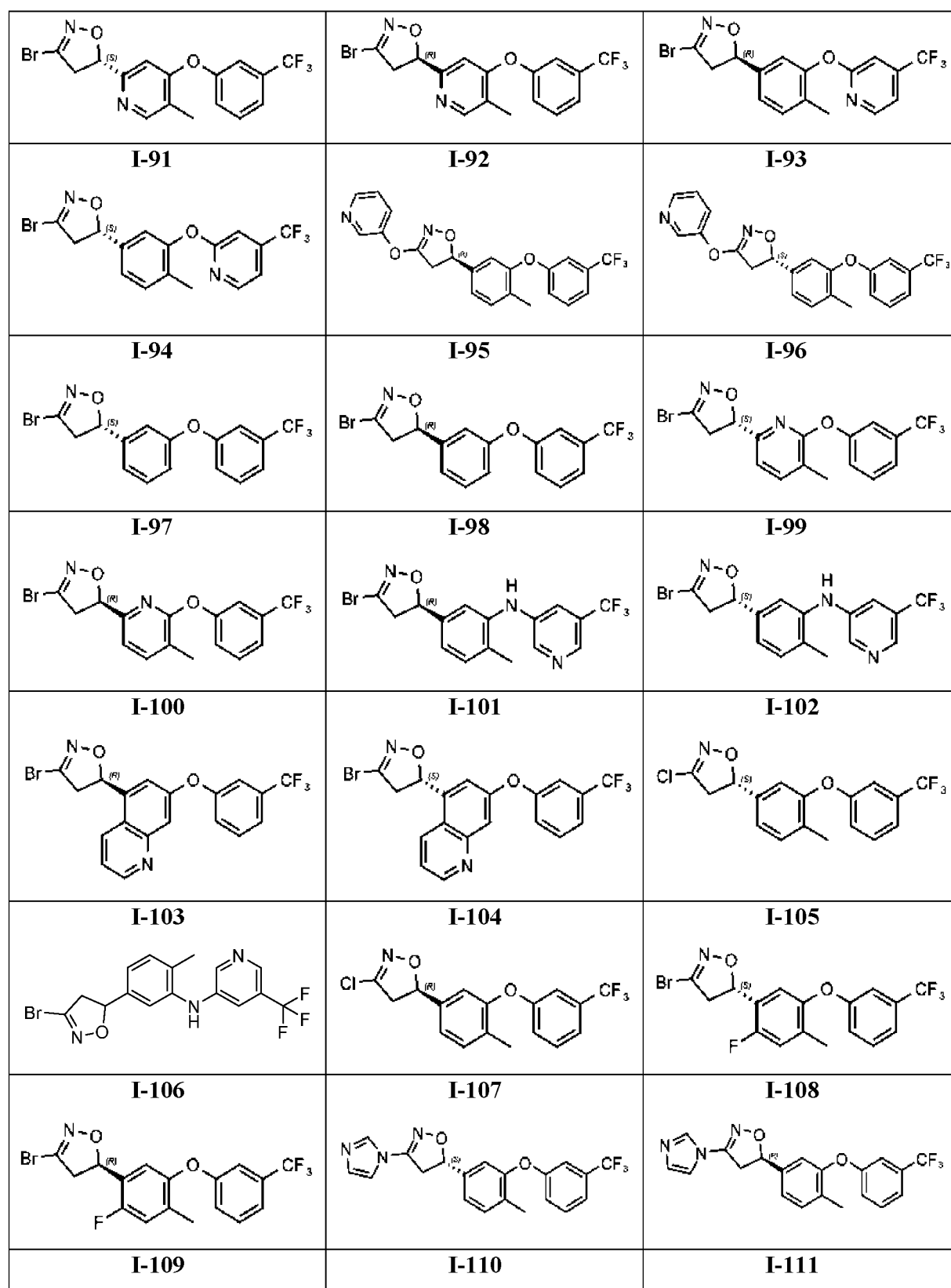
<p>I-1</p> 	<p>I-2</p> 	<p>I-3</p> 
<p>I-4</p> 	<p>I-5</p> 	<p>I-6</p> 
<p>I-7</p> 	<p>I-8</p> 	<p>I-9</p> 
<p>I-10</p> 	<p>I-11</p> 	<p>I-12</p> 
<p>I-13</p> 	<p>I-14</p> 	<p>I-15</p> 
<p>I-16</p> 	<p>I-17</p> 	<p>I-18</p> 

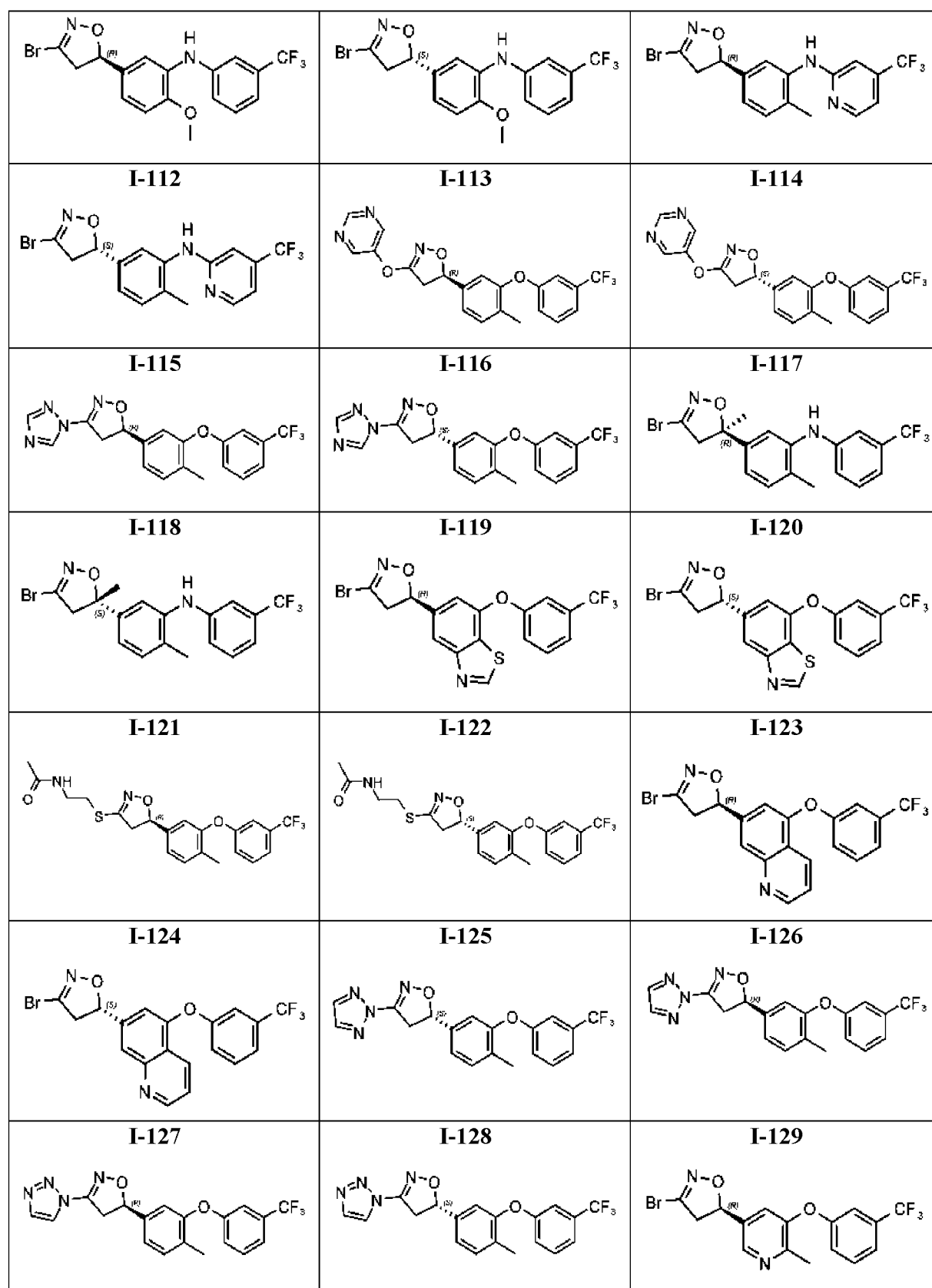


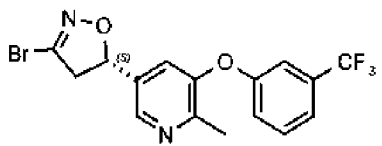
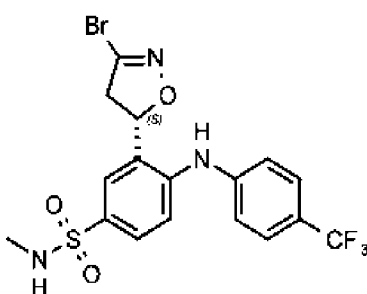
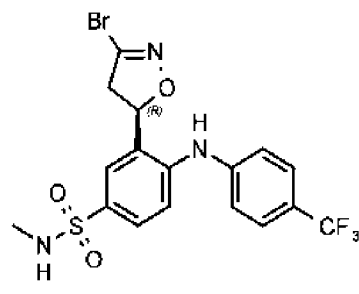
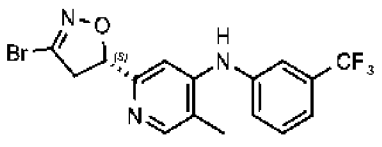
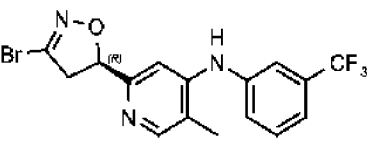
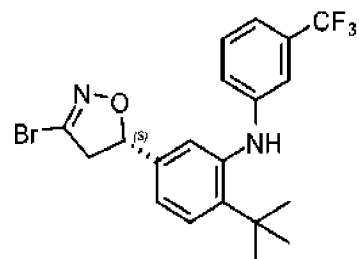
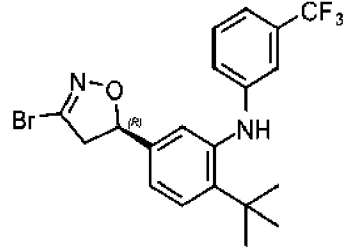
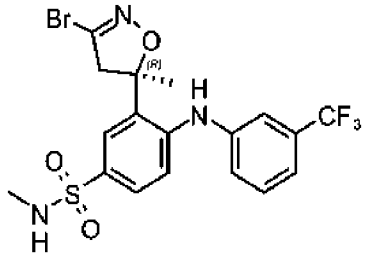
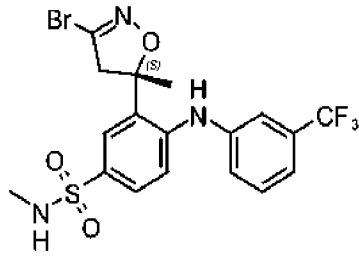
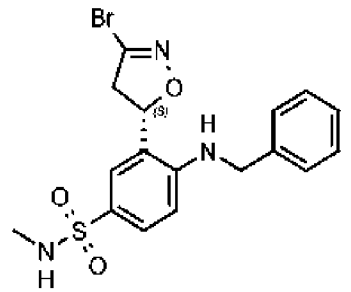
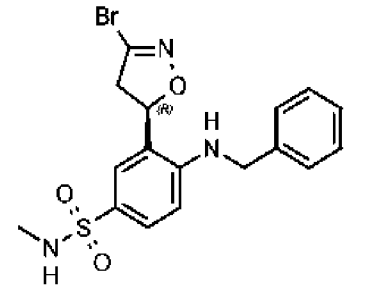
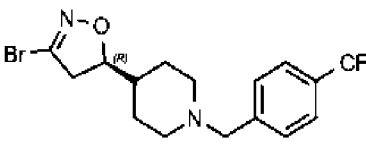
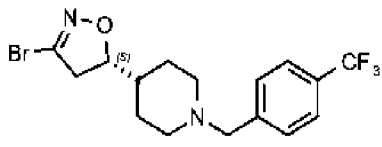
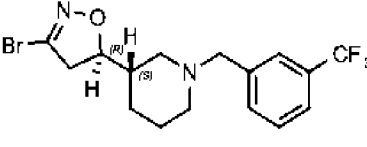
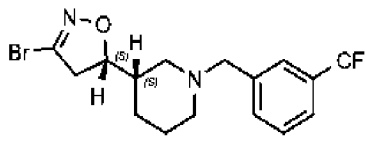
		
I-37	I-38	I-39
		
I-40	I-41	I-42
		
I-43	I-44	I-45
		
I-46	I-47	I-48
I-49	I-50	I-51
		

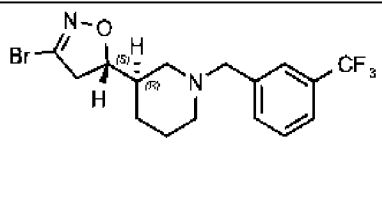
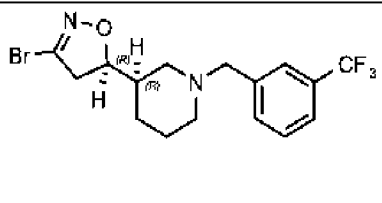
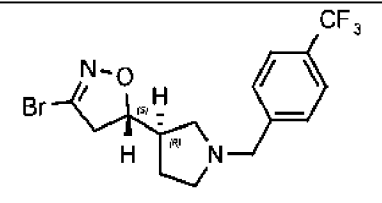
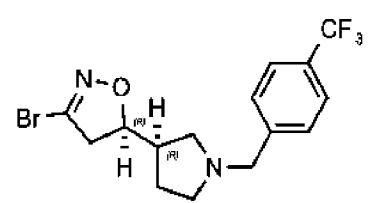
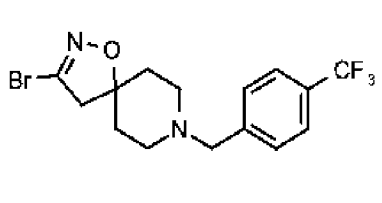
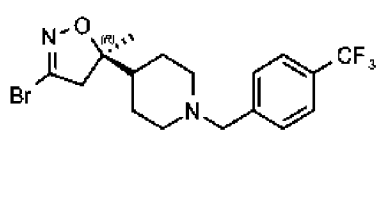
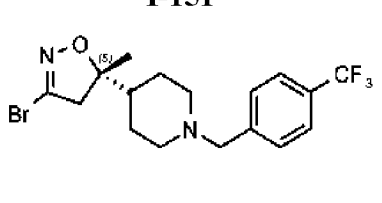
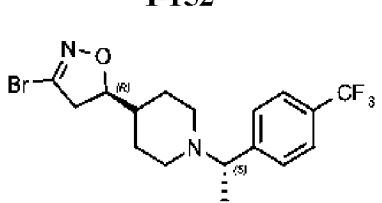
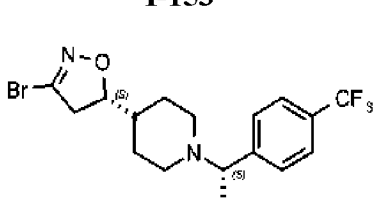
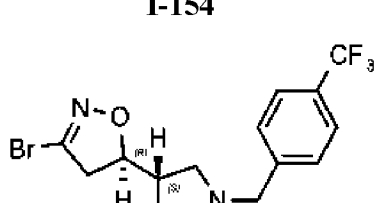
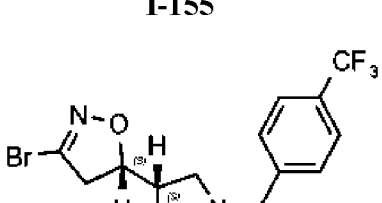
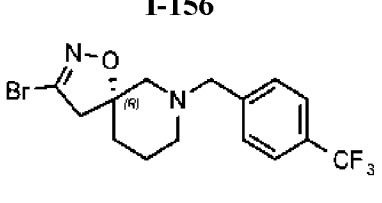
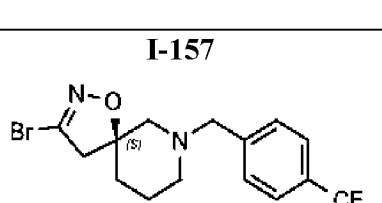
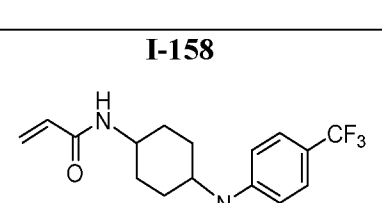
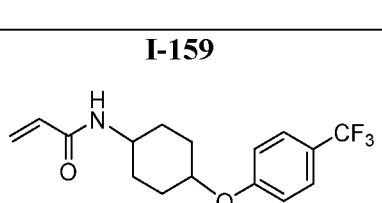
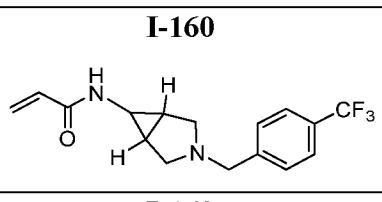
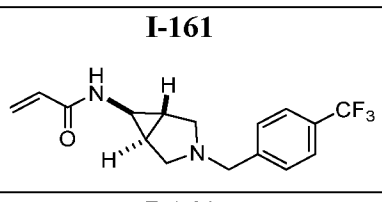
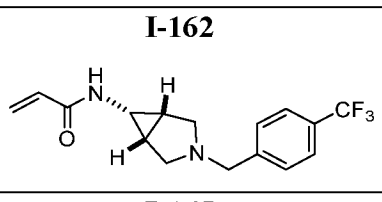
		
I-52	I-53	I-54
		
I-55	I-56	I-57
		
I-58	I-59	I-60
		
I-61	I-62	I-63
		
I-64	I-65	I-66
		
I-67	I-68	I-69

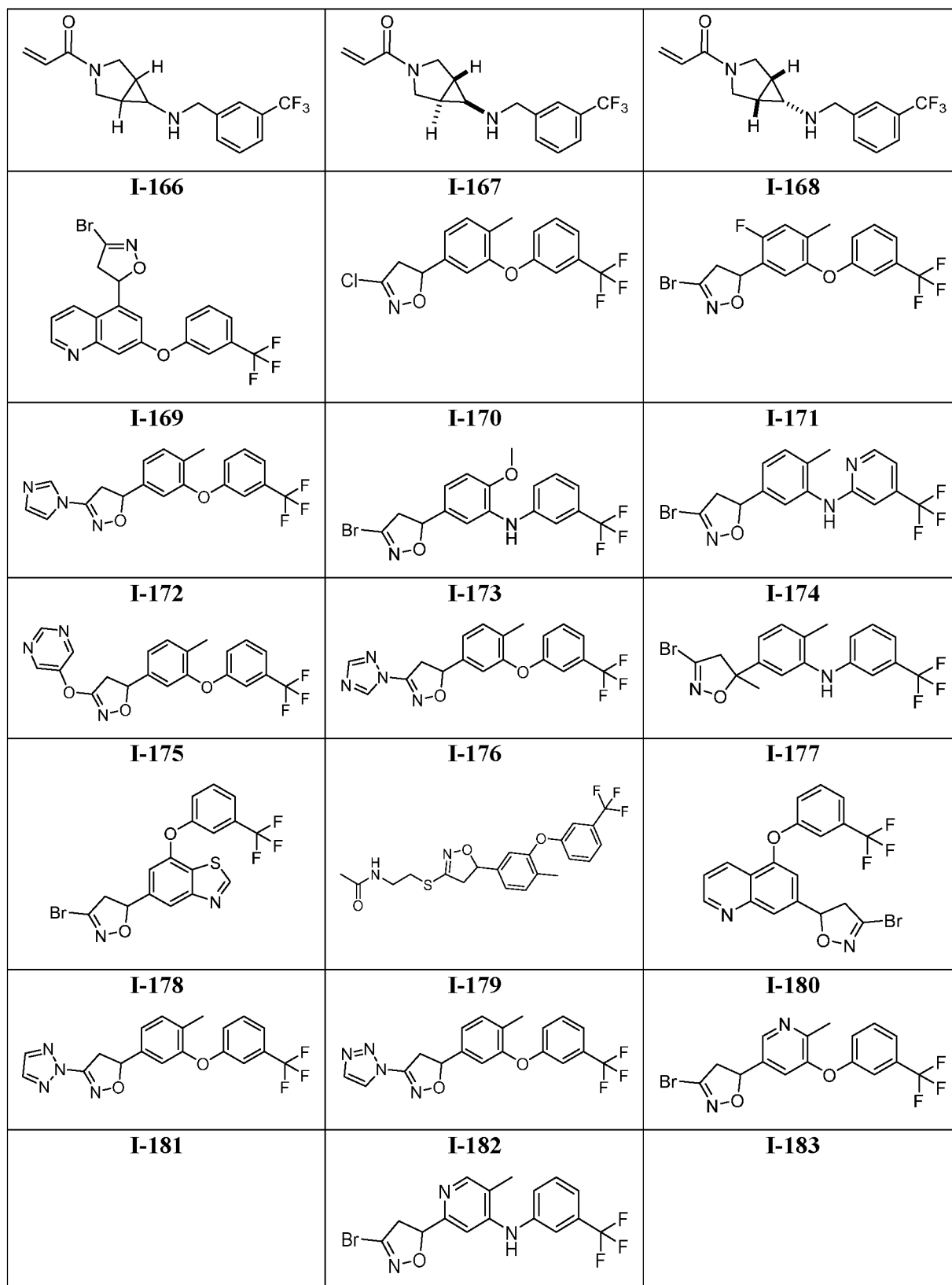




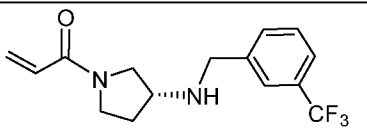
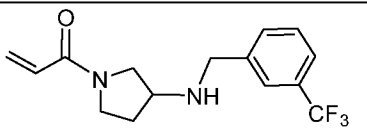
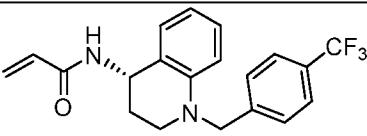
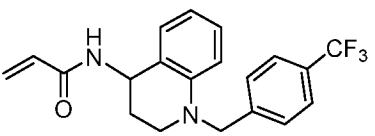
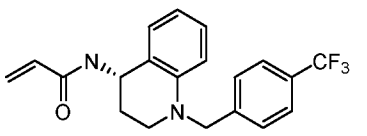
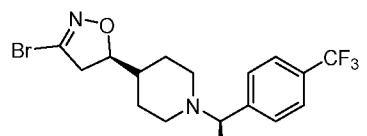
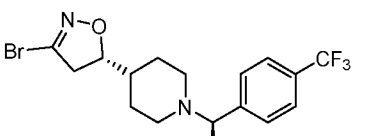
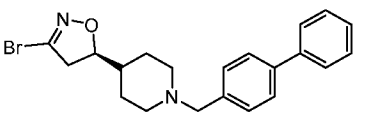
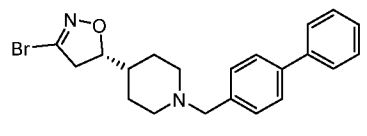
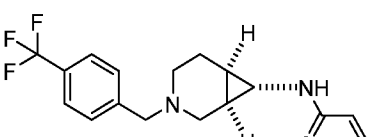
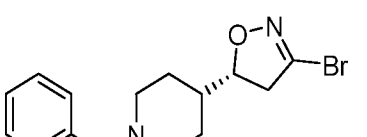
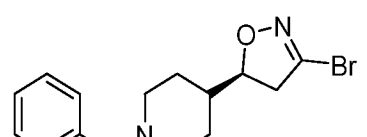
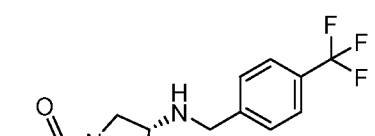
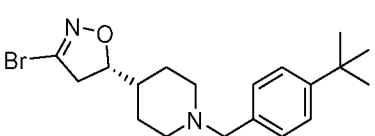
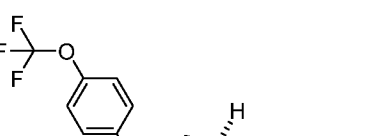
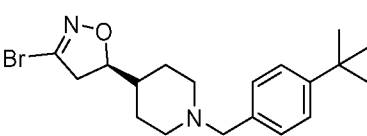
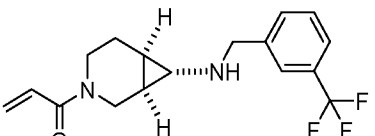
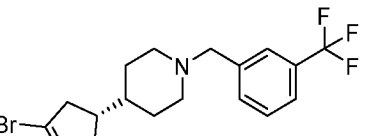
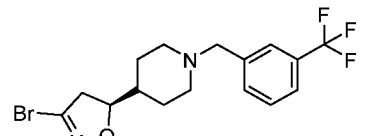


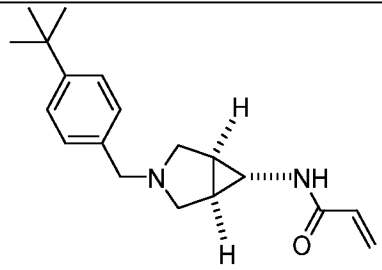
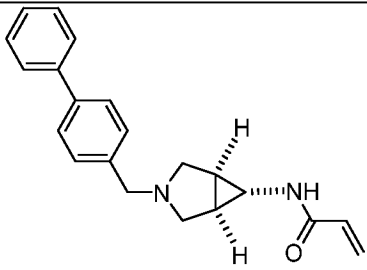
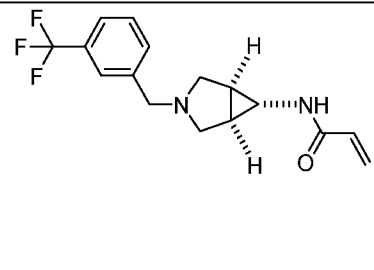
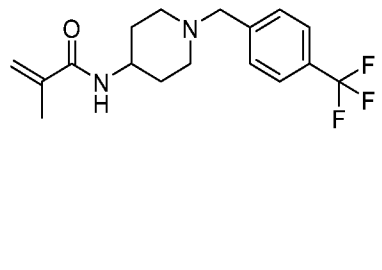
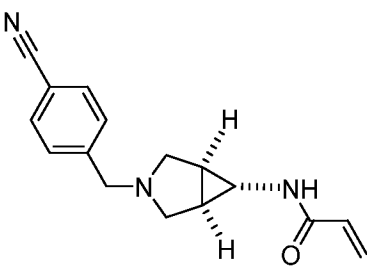
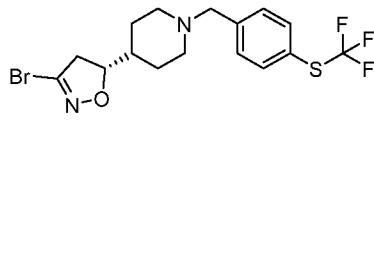
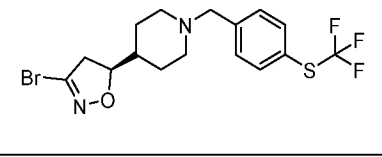
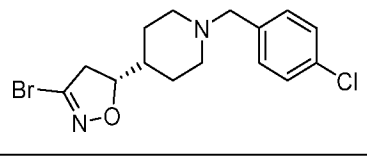
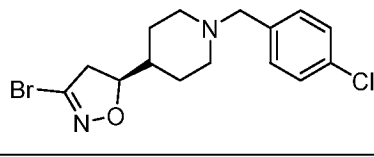
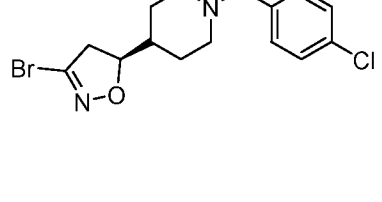
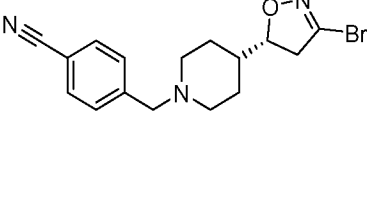
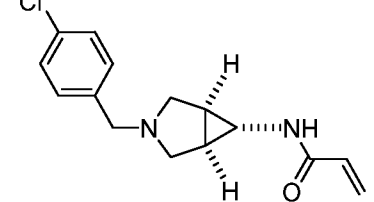
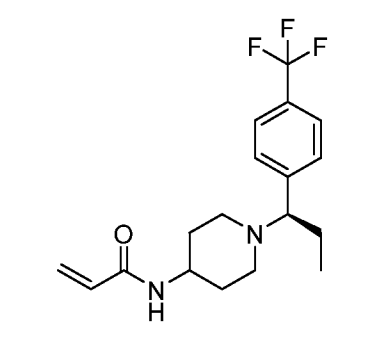
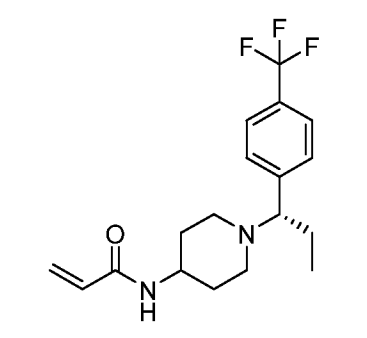
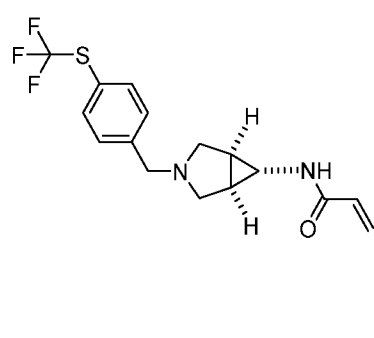
<p style="text-align: center;">I-130</p> 	<p style="text-align: center;">I-131</p> 	<p style="text-align: center;">I-132</p> 
<p style="text-align: center;">I-133</p> 	<p style="text-align: center;">I-134</p> 	<p style="text-align: center;">I-135</p> 
<p style="text-align: center;">I-136</p> 	<p style="text-align: center;">I-137</p> 	<p style="text-align: center;">I-138</p> 
<p style="text-align: center;">I-139</p> 	<p style="text-align: center;">I-140</p> 	<p style="text-align: center;">I-141</p> 
<p style="text-align: center;">I-142</p> 	<p style="text-align: center;">I-143</p> 	<p style="text-align: center;">I-144</p> 
<p style="text-align: center;">I-145</p>	<p style="text-align: center;">I-146</p>	<p style="text-align: center;">I-147</p>

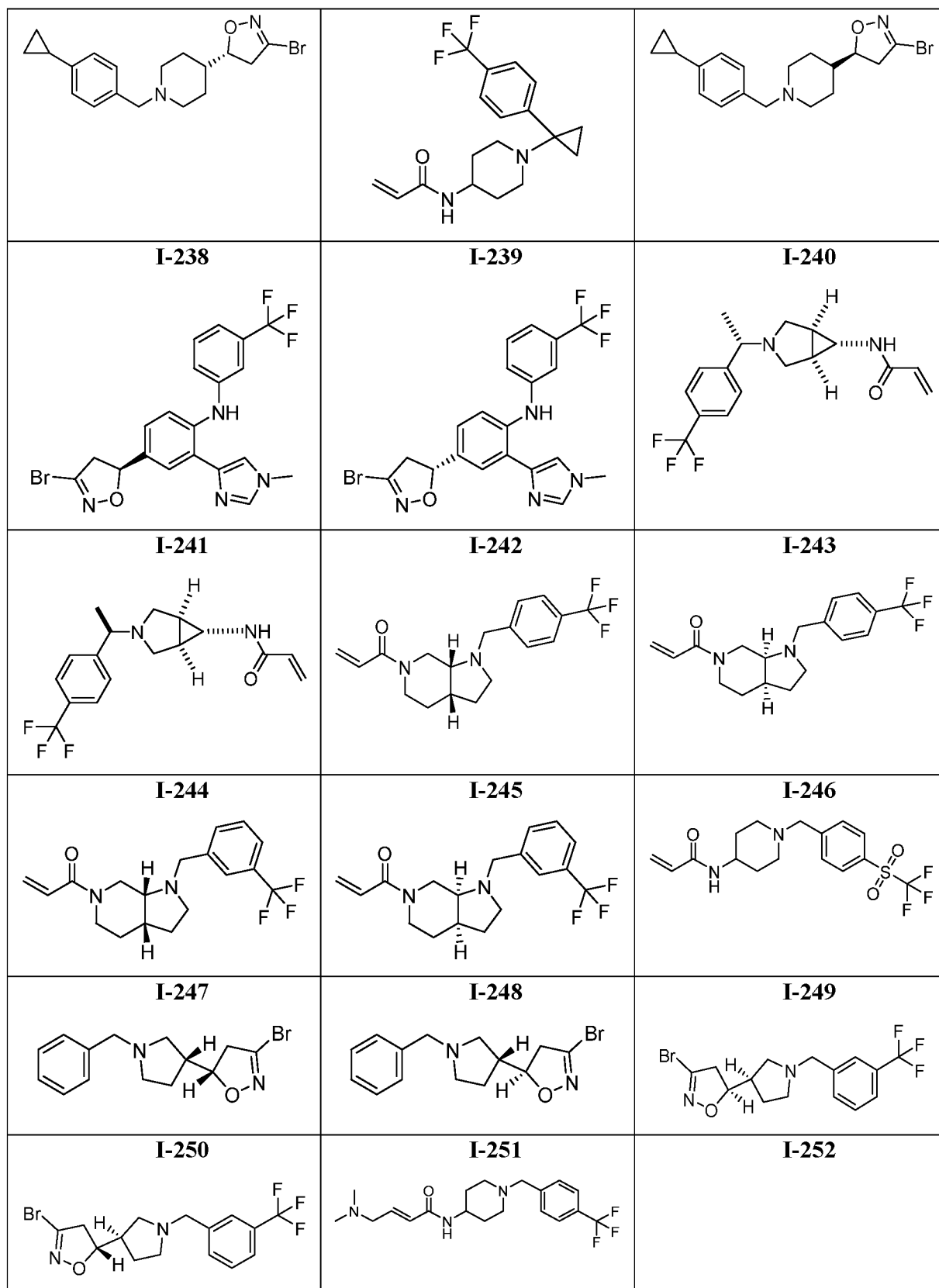
		
I-148	I-149	I-150
		
I-151	I-152	I-153
		
I-154	I-155	I-156
		
I-157	I-158	I-159
		
I-160	I-161	I-162
		
I-163	I-164	I-165



I-184	I-185	I-186
I-187	I-188	I-189
I-190	I-191	I-192
I-193	I-194	I-195
I-196	I-197	I-198
I-199	I-200	I-201

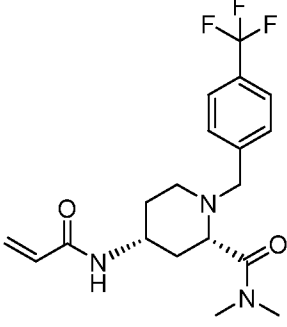
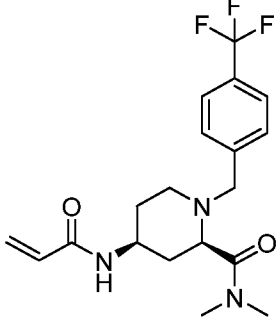
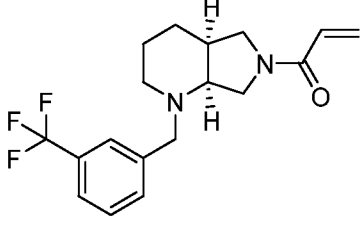
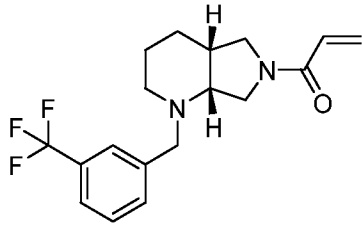
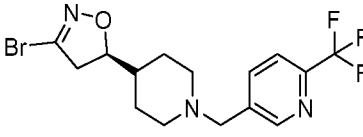
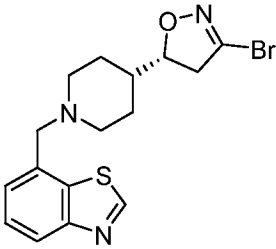
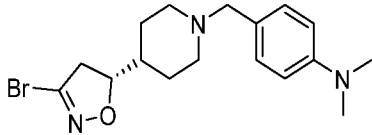
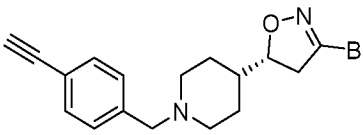
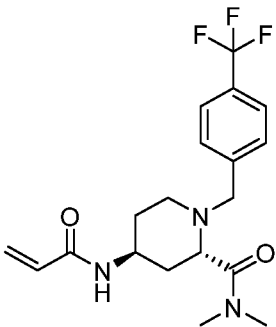
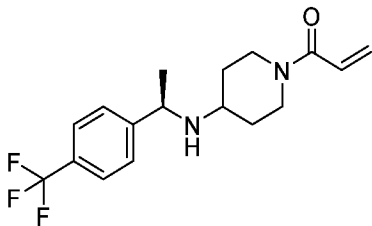
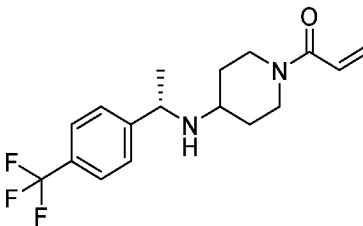
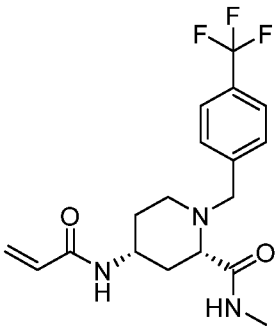
		
I-202	I-203	I-204
		
I-205	I-206	I-207
		
I-208	I-209	I-210
		
I-211	I-212	I-213
		
I-214	I-217	
		
I-218	I-219	
		
I-220	I-221	I-222

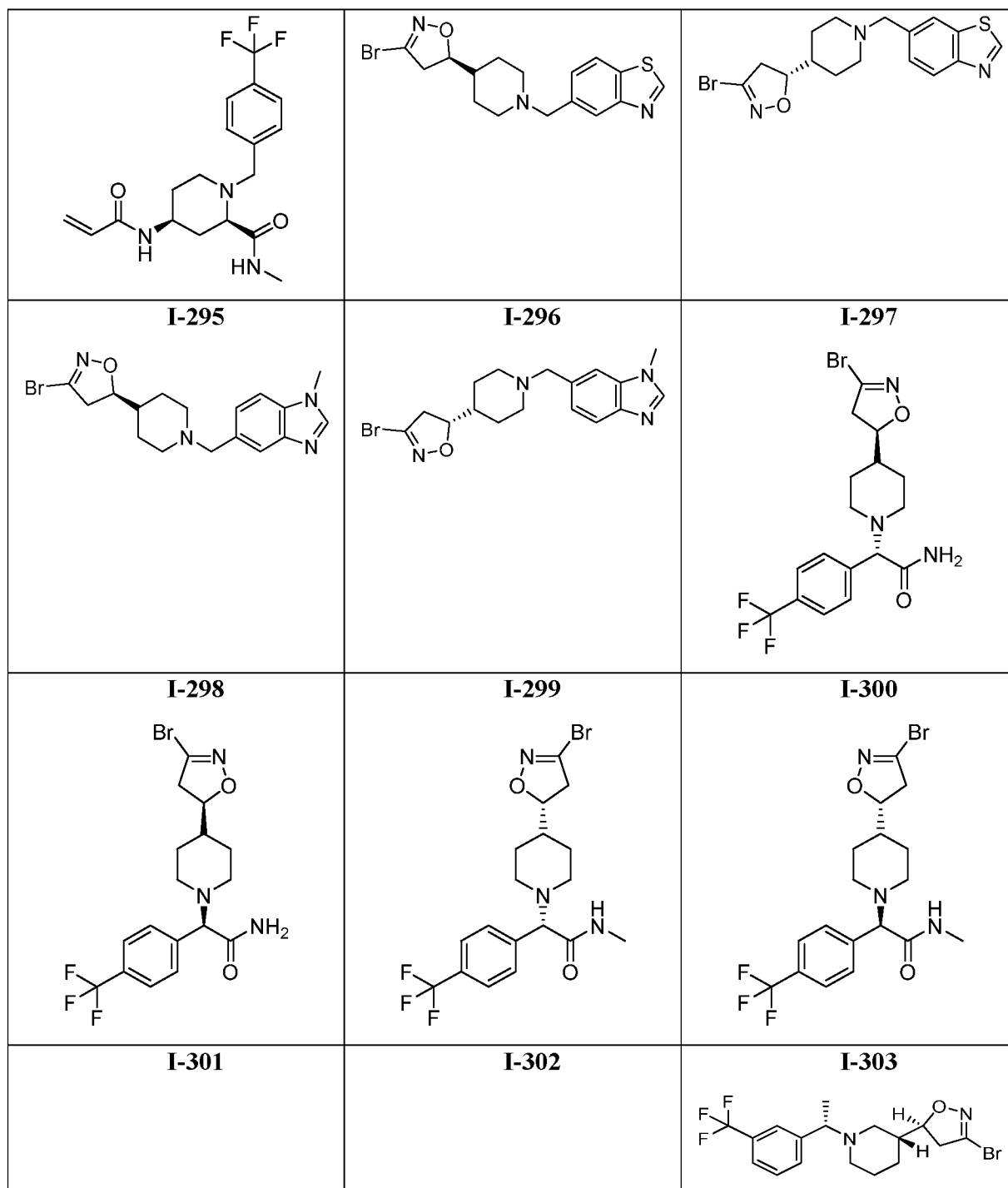
		
I-223	I-224	I-225
		
I-226	I-227	I-228
		
I-229	I-230	I-231
		
I-232	I-233	I-234
		
I-235	I-236	I-237

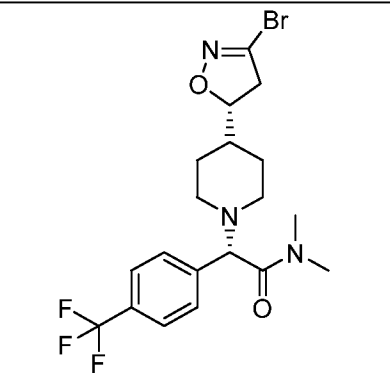
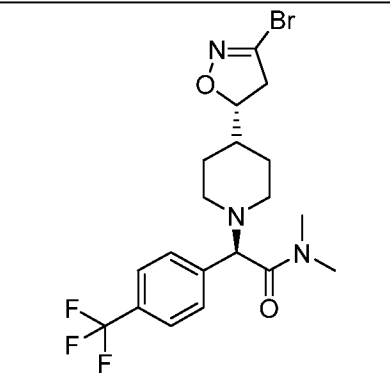
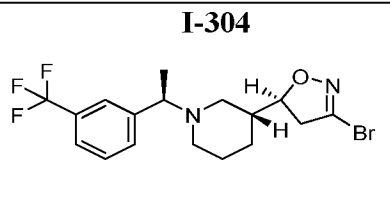
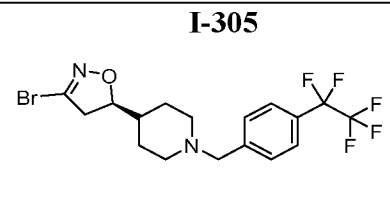
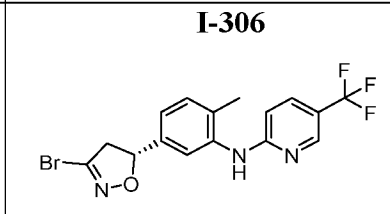
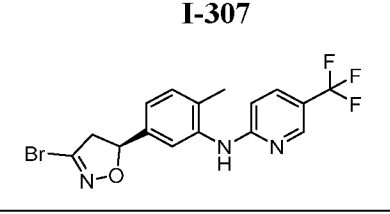
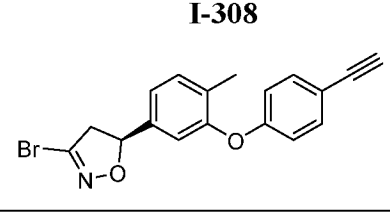
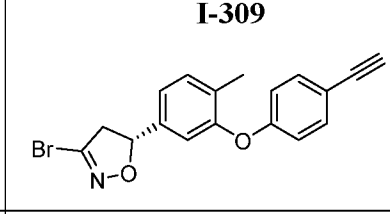
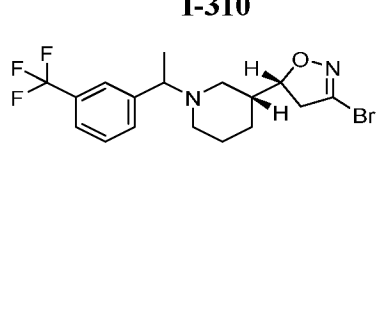
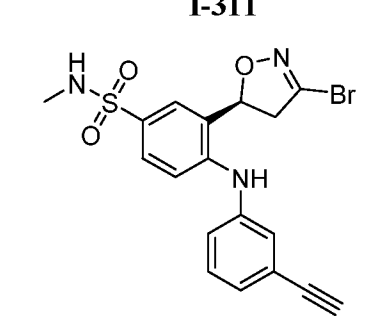
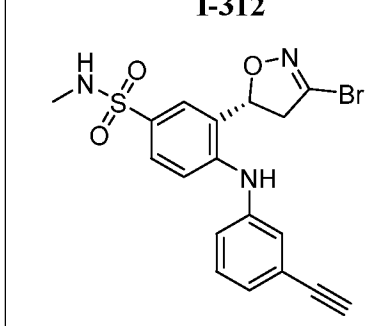
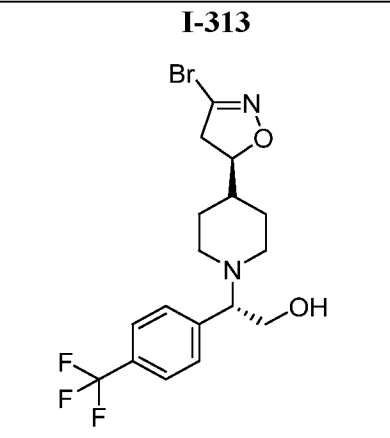
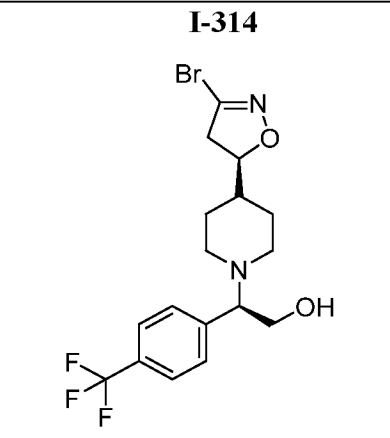
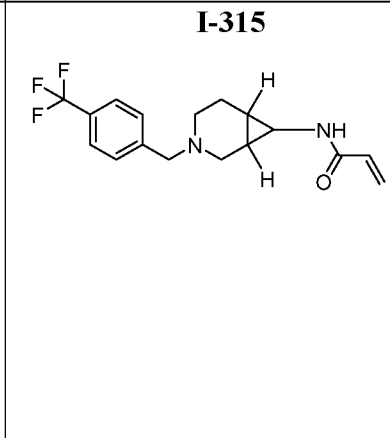


I-253	I-254	I-255
I-256	I-257	I-258
I-259	I-260	I-261
I-262	I-263	I-264

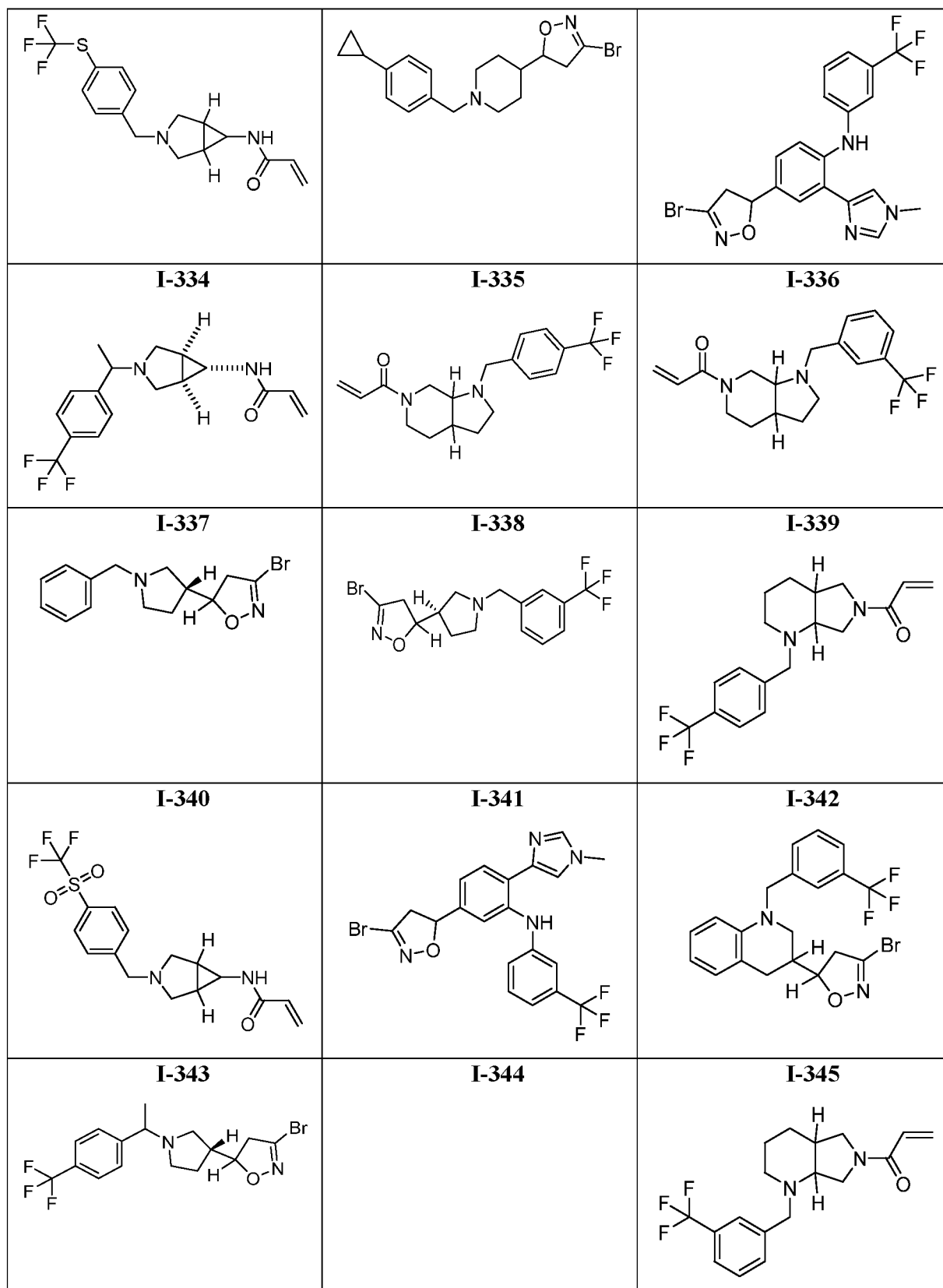
I-265	I-266	I-267
I-268	I-269	I-270
I-271	I-272	I-273
I-274	I-275	I-276
I-277	I-278	I-279
I-280	I-281	I-282

		
<p style="text-align: center;">I-283</p> 	<p style="text-align: center;">I-284</p> 	<p style="text-align: center;">I-285</p> 
<p style="text-align: center;">I-286</p> 	<p style="text-align: center;">I-287</p> 	<p style="text-align: center;">I-288</p> 
<p style="text-align: center;">I-289</p> 	<p style="text-align: center;">I-290</p> 	<p style="text-align: center;">I-291</p> 
<p style="text-align: center;">I-292</p>	<p style="text-align: center;">I-293</p>	<p style="text-align: center;">I-294</p>



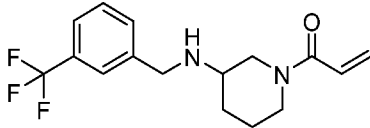
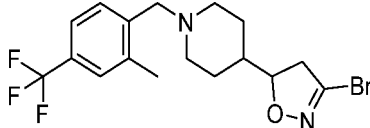
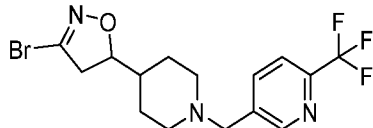
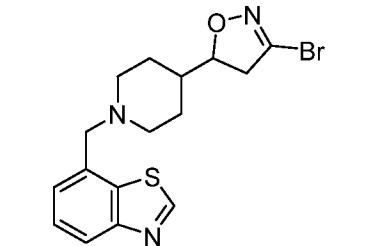
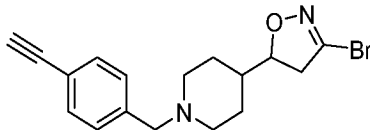
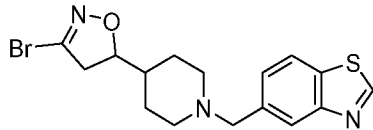
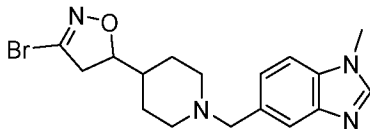
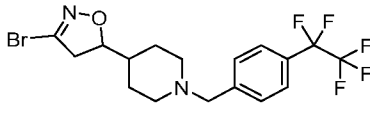
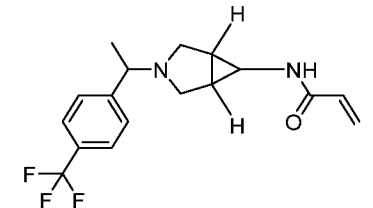
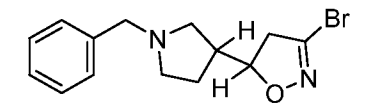
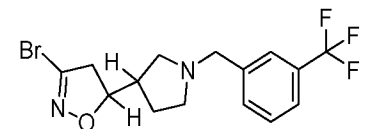
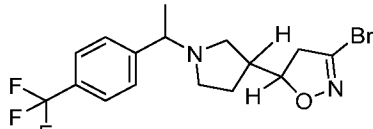
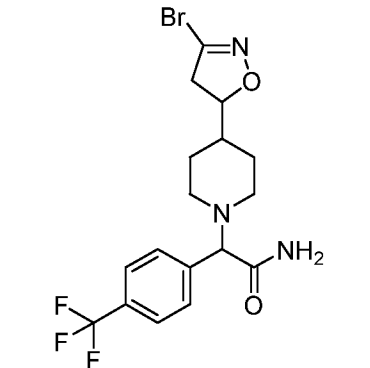
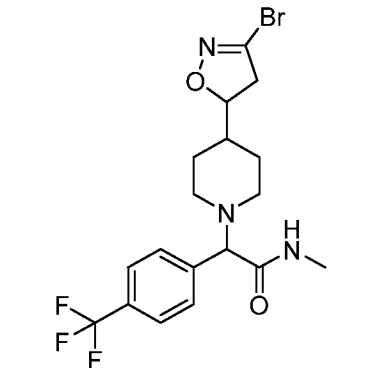
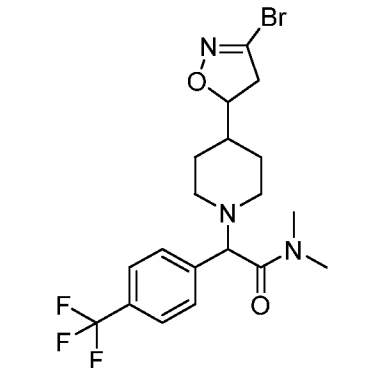
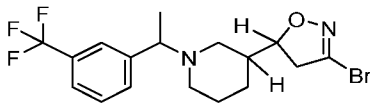
		
I-304	I-305	I-306
		
I-307	I-308	I-309
		
I-310	I-311	I-312
		
I-313	I-314	I-315
		
I-316	I-317	I-318

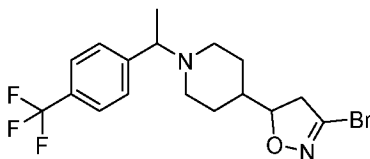
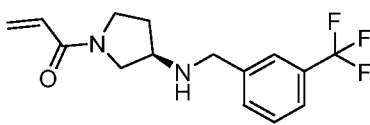
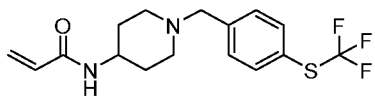
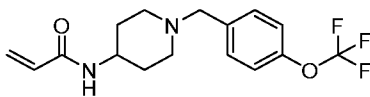
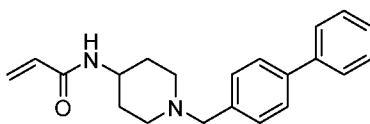
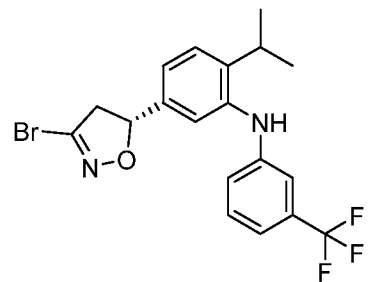
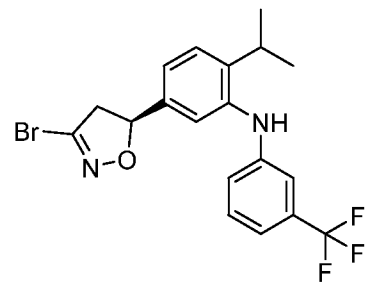
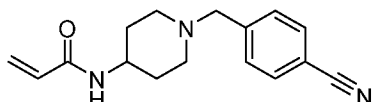
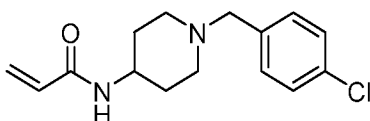
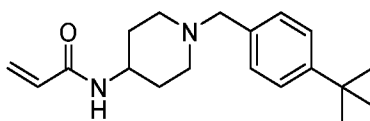
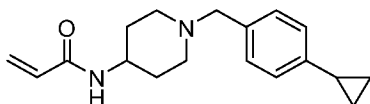
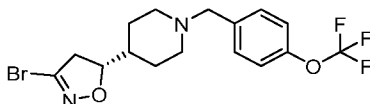
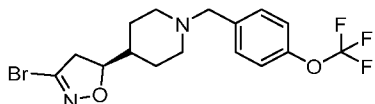
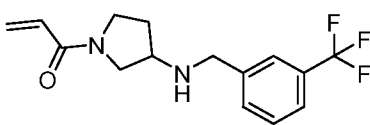
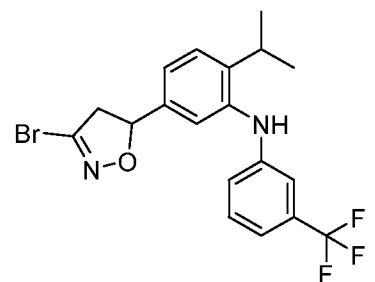
	I-320	I-321
I-322	I-323	I-324
I-325	I-326	I-327
I-328	I-329	I-330
I-331	I-332	I-333

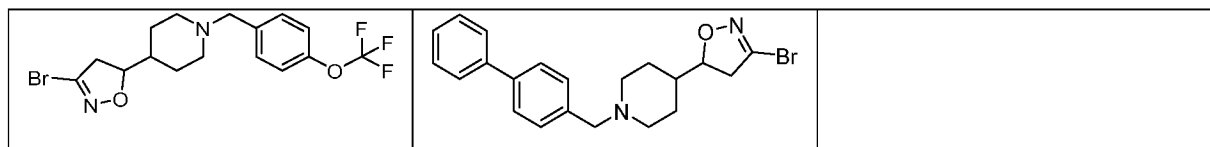


I-346	I-347	I-348
I-349	I-350	I-351
I-352	I-353	I-354

I-355	I-356	I-357
I-358	I-359	I-360
I-361	I-362	I-363
I-364	I-365	I-366

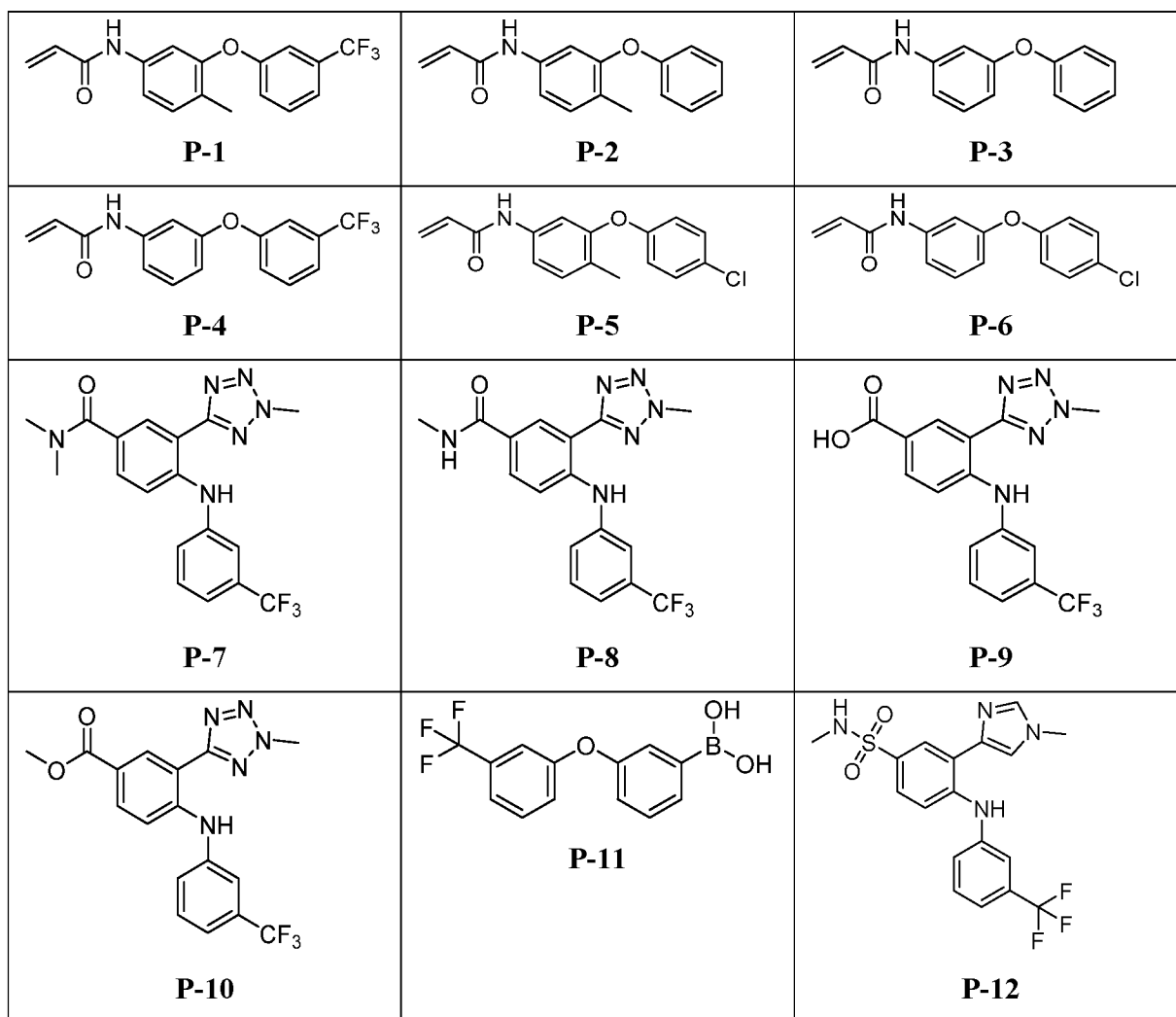
<p style="text-align: center;">I-367</p> 	<p style="text-align: center;">I-368</p> 	<p style="text-align: center;">I-369</p> 
<p style="text-align: center;">I-370</p> 	<p style="text-align: center;">I-371</p> 	<p style="text-align: center;">I-372</p> 
<p style="text-align: center;">I-373</p> 	<p style="text-align: center;">I-374</p> 	<p style="text-align: center;">I-375</p> 
<p style="text-align: center;">I-376</p> 	<p style="text-align: center;">I-377</p> 	<p style="text-align: center;">I-378</p> 
<p style="text-align: center;">I-379</p> 	<p style="text-align: center;">I-380</p> 	<p style="text-align: center;">I-381</p> 
<p style="text-align: center;">I-382</p> 		

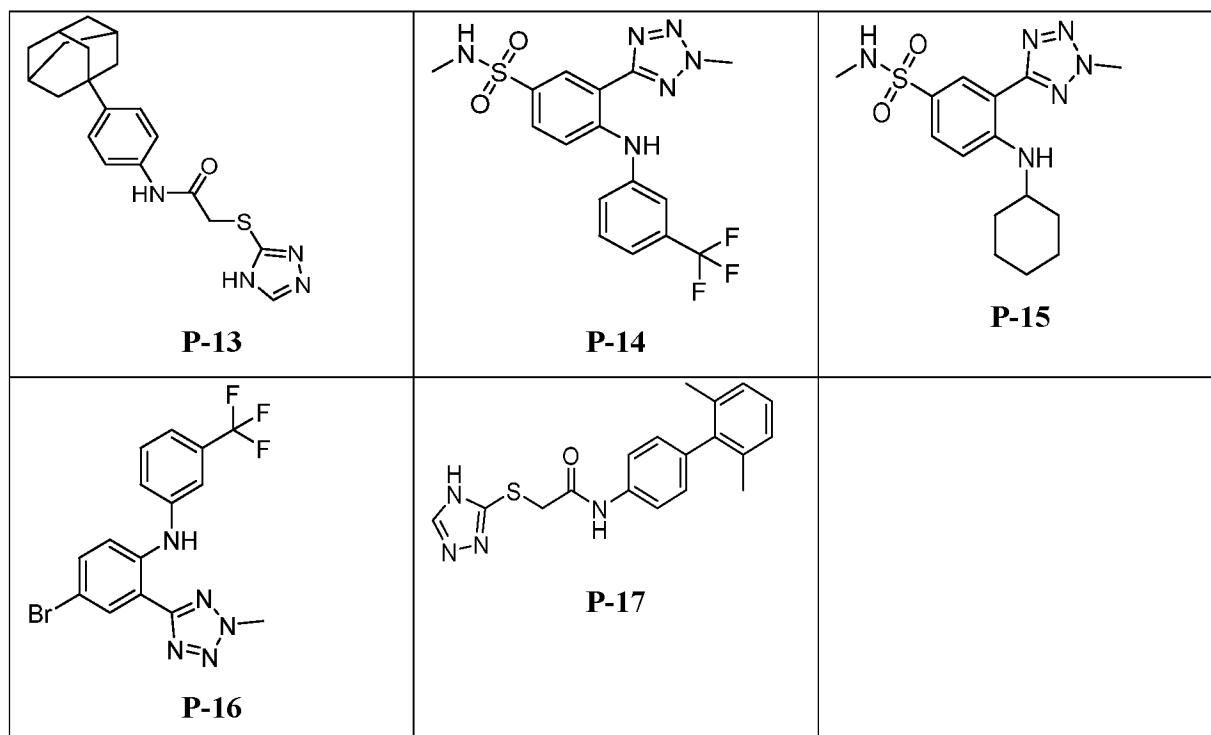
<p style="text-align: center;">I-385</p> 	<p style="text-align: center;">I-386</p> 	<p style="text-align: center;">I-387</p> 
<p style="text-align: center;">I-388</p> 	<p style="text-align: center;">I-389</p> 	
<p style="text-align: center;">I-391</p> 	<p style="text-align: center;">I-392</p> 	<p style="text-align: center;">I-393</p> 
<p style="text-align: center;">I-394</p> 	<p style="text-align: center;">I-395</p> 	
<p style="text-align: center;">I-397</p> 	<p style="text-align: center;">I-398</p> 	<p style="text-align: center;">I-399</p> 
<p style="text-align: center;">I-400</p> 		<p style="text-align: center;">I-402</p> 
<p style="text-align: center;">I-403</p>	<p style="text-align: center;">I-404</p>	



[00207] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, указанное в **таблице 1** выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

[00208] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению не представляет собой соединение, выбранное из:





[00209] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены или выделены с помощью общих синтетических и/или полусинтетических способов, известных специалистам в данной области техники в отношении аналогичных соединений, и способов, подробно описанных в разделе «Примеры» настоящего описания. В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено промежуточное соединение, описанное в примерах, или его соль.

4. Применения, получение составов и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00210] В соответствии с другим вариантом реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таковым, чтобы быть эффективным для поддающегося измерению ингибирования TEAD, или его варианта, или мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композиции согласно настоящему изобретению является таковым, чтобы

быть эффективным для поддающегося измерению ингибирования TEAD, или его варианта, или мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению получена в форме для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению получена в форме для перорального введения пациенту.

[00211] Термины «пациент» или «субъект» в контексте настоящего описания означают животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[00212] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или переносящая среда» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или переносящей среде, которые не нарушают фармакологическую активность соединения, с которым они входят в состав лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или переносящие среды, которые можно применять в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови, такие как человеческий альбумин сыворотки крови, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин (wool fat).

[00213] «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другие производные соединения согласно настоящему изобретению, которые при введении пациенту способны обеспечить, либо напрямую, либо опосредованно, соединение согласно настоящему изобретению, или ингибирующий активный метаболит, или его остаток.

[00214] В настоящем документе термин «его активный с точки зрения ингибирования метаболит или остаток» означает, что метаболит или остаток соединения также является ингибитором TEAD, или его варианта, или мутанта.

[00215] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, посредством спрея для ингаляций, местно, ректально, назально, буккально,

вагинально или посредством имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в контексте настоящего описания включает в себя подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, внутрисиновиальный, интрастернальный, интрастекальный, внутripеченочный, внутриочаговый и интракраниальный инъекционный или инфузионный методы. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутривентриально или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Данные суспензии могут быть получены по технологиям, известным в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном приемлемом для парентерального применения разбавителе или растворителе, например, таком как раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые основы и растворители, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителей или суспендирующих сред.

[00216] Для данной цели может быть использовано любое нерезкое (bland) нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, можно применять для получения инъекционных препаратов, так как они являются природными фармацевтически приемлемыми маслами, такими как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Данные масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечные спиртовые разбавители или диспергаторы, такие как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые широко используют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для целей приготовления лекарственной формы также могут быть использованы другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые широко применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм.

[00217] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В таблетках для перорального применения широко используемые носители включают в себя лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в виде капсулы, пригодные для применения разбавители включают в себя лактозу и высушенный кукурузный крахмал. В случае, когда для перорального применения необходима водная суспензия, то активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также могут быть добавлены определенные подслащивающие, вкусовые или окрашивающие агенты.

[00218] В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозиторий для ректального введения. Они могут быть изготовлены путем смешивания агента с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое при комнатной температуре имеет твердую форму, но становится жидким при ректальной температуре и, таким образом, плавится в прямой кишке для высвобождения лекарства. Такие материалы включают в себя масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00219] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, особенно в случае, если мишень терапии включает в себя зоны или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижней части кишечного тракта. Подходящую лекарственную форму для местного применения легко изготовить для каждой из указанных зон или органов.

[00220] Местное применение для нижней части кишечного тракта может быть выполнено в лекарственной форме ректального суппозитория (см. выше) или в подходящей лекарственной форме для клизмы. Также могут быть применены трансдермальные пластыри для местного применения.

[00221] Для местного применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть изготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не

ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий вазелин (liquid petrolatum), белый вазелин (white petrolatum), пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемом носителе. Подходящие носители включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00222] Для офтальмологического применения представленные фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде микронизированной суспензии в изотоническом стерильном солевом растворе с откорректированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с откорректированным рН с добавлением консерванта, такого как хлорид бензалкония, или без него. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как с петролатумом.

[00223] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены в виде назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с технологиями, широко известными в области техники изготовления лекарственных средств, и они могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с включением бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для усиления биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

[00224] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в форме для перорального введения. Такие составы могут быть введены вместе с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

[00225] Количество соединений согласно настоящему изобретению, которое может быть объединено с веществами-носителями для получения композиции в единой лекарственной форме меняется в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, конкретного пути введения. Предпочтительно предложенные композиции следует изготавливать такими, чтобы пациенту, получающему данные композиции, могла быть введена доза ингибитора 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00226] Следует также понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента зависит от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств и решение лечащего врача, а также тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количество соединения настоящего изобретения в композиции также зависит от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций

Сигнальная сеть Hippo

[00227] Сигнальная сеть Hippo (также известная как путь Salvador/Warts/Hippo (SWH)) является главным регулятором пролиферации, гибели и дифференцировки клеток. В некоторых вариантах реализации основная функция сигнального пути Hippo заключается в отрицательной регуляции коактиватора транскрипции Yes-ассоциированного белка (YAP) и его паралога, коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом (TAZ; также известного как WWTR1). Каскад Hippo-киназы фосфорилирует и ингибирует YAP/TAZ, стимулируя его цитоплазматическое удержание и деградацию, тем самым ингибируя функцию стимуляции роста, регулируемую под контролем YAP/TAZ. В нефосфорилированном/дефосфорилированном состоянии YAP, также известный как YAP1 или YAP65, вместе с TAZ транспортируются в ядро, где они взаимодействуют с семейством факторов транскрипции TEAD для положительной регуляции генов, которые способствуют пролиферации и миграции, и ингибируют апоптоз. В некоторых случаях нерегулируемая активация этих генов, участвующих в пролиферации, миграции и антиапоптозе, приводит к развитию рака. В некоторых случаях сверхэкспрессия YAP/TAZ связана с раком.

[00228] Дополнительные основные члены сигнального пути Hippo включают серин/треонинкиназы MST1/2 (гомологи Hippo/Hpo в дрозофиле), Lats1/2 (гомологи Warts/Wts) и их адаптерные белки Sav1 (гомолог Salvador/Sav) и Mob (MOBK1A и MOBK1B; гомологи Mats), соответственно. В целом, киназа MST1/2 образует комплекс с каркасным белком Sav1, который, в свою очередь, фосфорилирует и активирует киназу Lats1/2. Lats1/2 также активируется каркасным белком Mob. Активированный Lats1/2 затем фосфорилирует и инактивирует YAP или его паралог TAZ. Фосфорилирование YAP/TAZ приводит к их ядерному экспорту, удержанию в цитоплазме и разложению убиквитинной протеасомной системой.

[00229] В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP в консенсусных мотивах [HXRXXS] (SEQ ID NO: 21). YAP содержит пять консенсусных мотивов [HXRXXS] (SEQ ID NO: 21), где X обозначает любой аминокислотный остаток. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP в одном или более консенсусных мотивах. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует YAP во всех пяти консенсусных мотивах. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилируют в положении аминокислоты S127. Фосфорилирование YAP S127 способствует связыванию белка 14-3-3 и приводит к цитоплазматической секвестрации YAP. Мутация YAP в положении S127 тем самым нарушает его взаимодействие с 14-3-3 и впоследствии способствует ядерной транслокации.

[00230] Дополнительное фосфорилирование происходит в положении аминокислоты S381 в YAP. Фосфорилирование YAP в положении S381 и на соответствующем сайте в TAZ праймеризует оба белка для дальнейших событий фосфорилирования с помощью CK1 δ/ϵ в мотиве деградации, который затем сигнализирует о взаимодействии с убиквитинлигазой E3 β -TRCP, что приводит к полиубиквитинированию и деградации YAP.

[00231] В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ в консенсусных мотивах [HXRXXS] (SEQ ID NO: 21). TAZ содержит четыре консенсусных мотива [HXRXXS] (SEQ ID NO: 21), где X обозначает любые аминокислотные остатки. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ в одном или более консенсусных мотивах. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилирует TAZ во всех четырех консенсусных мотивах. В некоторых случаях Lats1/2 фосфорилируют в положении аминокислоты S89. Фосфорилирование TAZ S89 способствует связыванию белка 14-3-3 и приводит к цитоплазматической секвестрации

TAZ. Мутация TAZ в положении S89 тем самым нарушает его взаимодействие с 14-3-3 и впоследствии способствует ядерной транслокации.

[00232] В некоторых вариантах реализации фосфорилированный YAP/TAZ накапливается в цитоплазме и подвергается SCF^{β-TRCP}-опосредованной убиквитизации и последующей протеасомной деградации. В некоторых случаях комплекс, содержащий Skp, Cullin, F-box (комплекс SCF) представляет собой комплекс убиквитин-лигазы E3 с несколькими белками, который содержит белок-представитель семейства F-box (*например*, Cdc4), Skp1, мостиковый белок и RBX1, который содержит малый домен пальца RING, который взаимодействует с E2-убиквитин конъюгирующим ферментом. В некоторых случаях семейство F-box содержит более 40 членов, в которых иллюстративные члены включают F-box/WD-повтор-содержащий белок 1A (FBXW1A, βTrCP1, Fbxwl, hsSlimb, субъединицу рецептора рlкарраValpha-E3) и белки 2, ассоциированные с S-фазовой киназой (SKP2). В некоторых вариантах реализации комплекс SCF (*например*, SCF^{βTrCP1}) взаимодействует с ферментом, активирующим убиквитин E1, и ферментом, конъюгирующим убиквитин E2, для катализации переноса убиквитина к субстрату YAP/TAZ. Примеры ферментов, активирующих убиквитин E1, включают ферменты, кодируемые следующими генами: UBA1, UBA2, UBA3, UBA5, UBA5, UBA7, ATG7, NAE1 и SAE1. Примеры убиквитин-конъюгирующих ферментов E2 включают ферменты, кодируемые следующими генами: UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2Z, ATG2, BIRC5 и UFC1. В некоторых вариантах реализации убиквитинированный YAP/TAZ дополнительно подвергается процессу распада через протеасому 26S.

[00233] В некоторых вариантах реализации путь Hippo регулируется восходящим образом несколькими различными семействами регуляторов. В некоторых случаях путь Hippo регулируется G-белком и его связанными рецепторами, комплексом Grubbs, регуляторами выше по потоку киназ MST и адгезионным контактом.

Взаимодействие YAP/TAZ с TEAD

[00234] В некоторых вариантах реализации нефосфорилированный и/или дефосфорилированный YAP/TAZ накапливается в ядре. В пределах ядра YAP/TAZ

взаимодействует с семейством факторов транскрипции TEAD (*например*, TEAD1 человека (UniProt KB ID P28347-1 (SEQ ID NO: 1)), TEAD2 человека (UniProtKB ID Q15562 (SEQ ID NO: 2)), TEAD3 человека (UniProtKB ID Q99594 (SEQ ID NO: 3)) и TEAD4 человека (UniProtKB ID Q15561 (SEQ ID NO: 4)) для активации генов, участвующих в антиапоптозе и пролиферации, таких как, например, CTFG, Cyt61 и FGF1.

[00235] Протеомические и биохимические исследования показали, что факторы транскрипции TEAD (TEAD Domain) пальмитоилируются в эволюционно консервативных остатках цистеина. Было обнаружено три остатка цистеина, которые эволюционно консервативны и мутированы в серин в TEAD1 человека (C53S, C327S и C359S), чтобы проверить, влияет ли мутация на пальмитоилирование TEAD1. Мутант C359S показал наибольшую потерю пальмитоилирования, C327S и C53S также показали снижение пальмитоилирования. Эти результаты показывают, что C359 играет критическую роль в пальмитоилировании TEAD1. Кроме того, комбинированная мутация всех трех остатков цистеина, C53/327/359S (3CS), полностью удаляла пальмитоилирование TEAD1, указывая на то, что эти остатки участвуют в пальмитоилировании TEAD1. Было обнаружено, что TEAD подвергаются РАТ-независимому аутопальмитоилированию в физиологических концентрациях пальмитоил-1-КоА. Кроме того, аутопальмитоилирование играет решающую роль в регуляции ассоциации TEAD-YAP и их физиологических функций *in vitro* и *in vivo*. Chan, *et al.* Nature Chem. Biol. 12, pages 282–289 (2016); Noland, *et al.* Structure, 24, 1–8 (2016); Gibault *et al.* J. Med. Chem. 61, 5057-5072 (2018). Таким образом, пальмитоилирование TEAD играет важную роль в регуляции транскрипционных комплексов пути Hippo.

[00236] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, модулируют взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD, YAP или TAZ и предотвращают взаимодействие между YAP/TAZ и TEAD.

[00237] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, необратимо ингибируют фактор транскрипции TEAD. В некоторых вариантах реализации фактор транскрипции представляет собой TEAD1. В некоторых вариантах реализации фактор транскрипции представляет собой TEAD2. В некоторых вариантах реализации фактор транскрипции представляет собой TEAD3. В некоторых вариантах

реализации фактор транскрипции представляет собой TEAD4. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, ковалентно связываются с фактором транскрипции TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 или TEAD4). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, необратимо ингибируют активность фактора транскрипции TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 или TEAD4). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, ковалентно ингибируют активность фактора транскрипции TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4).

[00238] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD2 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD2. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD4 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD4.

[00239] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C359 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C53 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C327 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C359 и C327 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C359

и C53 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C53 и C327 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C359 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C53 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C327 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, связываются с TEAD1 по C359, C327 и C53 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C359, C327 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C359, C353 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в данном документе, связываются с TEAD1 по C327, C53 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 по C359, C327, C53 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1.

[00240] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD, предотвращают пальмитоилирование TEAD и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C53. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C327. В

некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C405. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359 и C327. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359 и C53. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C53 и C327. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 при C359 и C405. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C53 и C405. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 в C327 и C405. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359, C327 и C53. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359, C327 и C405. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359, C353 и C405. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C327, C53 и C405. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359, C327, C53 и C405.

[00241] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1, предотвращают пальмитоилирование TEAD1 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения,

раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359, C353 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C327, C53 и C405 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD1 и предотвращают пальмитоилирование TEAD1 по C359, C327, C53 и C405, а также нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD1.

[00242] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD2 по C380 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD2.

[00243] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD2 и предотвращают пальмитоилирование TEAD2. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD2 и предотвращают пальмитоилирование TEAD2 по C380.

[00244] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD2, предотвращают пальмитоилирование TEAD2 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD2. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD2 и предотвращают пальмитоилирование TEAD2 по C380, а также нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD2.

[00245] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 по C371 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 по C368 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 по C371 и C368 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3.

[00246] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3. В

некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 в С371. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 по С368. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 по С368 и С371.

[00247] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3, предотвращают пальмитоилирование TEAD3 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 по С371 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 по С368 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD3 и предотвращают пальмитоилирование TEAD3 по С371 и С368, а также нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD3.

[00248] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD4 по С367 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD4.

[00249] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD4 и предотвращают пальмитоилирование TEAD4. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, связываются с TEAD4 и предотвращают пальмитоилирование TEAD4 по С367.

[00250] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD4, предотвращают пальмитоилирование TEAD4 и нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD4. В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, связываются с TEAD4 и предотвращают пальмитоилирование TEAD4 по С367, а также нарушают или ингибируют взаимодействие между YAP и TEAD4.

Регуляция YAP/TAZ, опосредованная G-белками/GPCR

[00251] В некоторых вариантах реализации указанный путь Hippo регулируется семейством белков G-белок-связанного рецептора (GPCR) и G-белка (также известного как гуанин нуклеотид-связывающие белки). G-белки представляют собой молекулярные переключатели, которые передают внеклеточные стимулы в клетку через GPCR. В некоторых случаях существует два класса G-белков: мономерные малые ГТФазы и гетеротримерные комплексы с G-белком. В некоторых случаях последний класс комплексов состоит из альфа (G_α), бета (G_β) и гамма (G_γ) субъединиц. В некоторых случаях существует несколько классов субъединиц G_α : $G_{q/11\alpha}$, $G_{12/13\alpha}$, $G_{i/o\alpha}$ (G-ингибитор, G-другой) и $G_{s\alpha}$ (G-стимулятор).

[00252] В некоторых случаях $G_{i\alpha}$ (G-ингибитор), $G_{o\alpha}$ (G-другой), $G_{q/11\alpha}$ и $G_{12/13\alpha}$ -связанные GPCR активируют YAP/TAZ и способствуют ядерной транслокации. В других случаях связанные с $G_{s\alpha}$ (G-стимулирующий фактор) GPCR подавляют активность YAP/TAZ, приводя к деградации YAP/TAZ.

[00253] В некоторых случаях $G_{i\alpha}$ (G-ингибитор), $G_{o\alpha}$ (G-другой), $G_{q/11\alpha}$ и $G_{12/13\alpha}$ -связанные GPCR активируют YAP/TAZ путем подавления активности Lats1/2. Напротив, $G_{s\alpha}$ в некоторых вариантах реализации индуцирует активность Lats1/2, тем самым способствуя деградации YAP/TAZ.

Семейство G_q

[00254] $G_{q\alpha}$ (также известный как белок $G_{q/11}$), участвует в пути передачи сигнала инозитолтрифосфата (IP_3) и высвобождении кальция (Ca^{2+}) из внутриклеточного хранилища посредством активации фосфолипазы C (PLC). Активированный ПЛК гидролизует фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP_2) до диацилглицерина (DAG) и IP_3 . В некоторых случаях IP_3 затем диффундирует через цитоплазму в ER или саркоплазматический ретикулум (SR) в случае мышечных клеток, а затем связывается с инозитолтрифосфатным рецептором (InsP3R), который представляет собой канал Ca^{2+} . В некоторых случаях связывание запускает открытие канала Ca^{2+} и тем самым увеличивает высвобождение Ca^{2+} в цитоплазму.

[00255] В некоторых вариантах реализации изобретения GPCR, которые взаимодействуют с $G_{q\alpha}$, включают, но не ограничиваются ими, 5-гидрокситриптаминный рецептор (рецептор 5-HT) типов 5-HT₂ и 5-HT₃; альфа-1 адренергический рецептор;

рецепторы 1A и 1B вазопрессина 1 типа; рецептор 1 типа ангиотензина II; рецептор кальцитонина; рецептор H1 гистамина; метаботропный рецептор глутамата, группа I; мускариновые рецепторы M₁, M₃ и M₅; и ассоциированный со следовыми аминами рецептор 1.

[00256] В некоторых случаях существует несколько типов G_qα: G_q, G_{q/11}, G_{q/14} и G_{q/15}. Белок G_q кодируется GNAQ. G_{q/11} кодируется GNA11. G_{q/14} кодируется GNA14. G_{q/15} кодируется GNA15.

[00257] В некоторых случаях мутации или модификации генов G_qα были связаны с раком. Действительно, исследования показали, что мутации в G_qα способствуют туморогенезу увеальной меланомы (UM). В некоторых случаях было обнаружено, что около 80% случаев UM содержат мутацию в GNAQ и/или GNA11.

[00258] В некоторых случаях мутации или модификации генов G_qα были связаны с врожденными заболеваниями. В некоторых случаях мутации G_qα наблюдались при врожденных заболеваниях, таких как гемангиомы (Port-Wine Stain) и/или синдром Стерджа-Вебера. В некоторых случаях около 92% случаев капиллярной гемангиомы (Port-Wine stain) имеет места мутация в GNAQ. В некоторых случаях около 88% синдрома Стерджа-Вебера имеет место мутация в GNAQ.

Семейство G_{12/13}

[00259] G_{12/13}α модулирует цитоскелетное ремоделирование актина в клетках и регулирует клеточные процессы с помощью гуаниновых нуклеотидных обменных факторов (ГЭФ). ГЭФ участвуют в активации малых ГТФаз, которые действуют как молекулярные переключатели в различных внутриклеточных сигнальных путях. Примеры малых ГТФаз включают родственное RAS суперсемейство ГТФаз (*например*, семейство Rho, такое как Cdc42), которое участвует в клеточной дифференциации, пролиферации, цитоскелетной организации, переносе везикул и ядерном транспорте.

[00260] В некоторых вариантах реализации изобретения GPCR, которые взаимодействуют с G_{12/13}α, включают, но не ограничиваются ими, пуринергические рецепторы (*например*, P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆); мускариновые ацетилхолиновые рецепторы M₁ и M₃; рецепторы тромбина [протеаза-активируемый рецептор (PAR)-1, PAR-2]; тромбоксана (TXA₂); сфингозин-1-фосфата (*например*, S1P₂, S1P₃, S1P₄ и S1P₅);

лизофосфатидной кислоты (например, LPA_1 , LPA_2 , LPA_3); ангиотензина II ($AT1$); серотонина ($5-HT_{2c}$ и $5-HT_4$); соматостатина (sst_5); эндотелина (ET_A и ET_B); холецистокинина (CCK_1); рецепторы вазопрессина V_{1a} ; рецепторы дофамина D_5 ; рецепторы формилпептида fMLP; рецепторы галанина GAL_2 ; простаноидные рецепторы EP_3 ; аденозиновые рецепторы A_1 ; адренергические рецепторы α_1 ; рецепторы бомбезина BB_2 ; рецепторы брадикинина B_2 ; рецепторы, чувствительные к кальцию; хемокиновые рецепторы KSHV-ORF74; рецепторы тахикинина NK_1 и рецепторы тиреотропного гормона (ТТГ).

[00261] В некоторых случаях $G_{12/13\alpha}$ дополнительно подразделяют на типы G_{12} и G_{13} , которые кодируются GNA12 и GNA13, соответственно.

Семейство $G_{i/o}$

[00262] $G_{i/o\alpha}$ (G-ингибитор, G-другой) (также известный как белок G_i/G_o или G_i) подавляет выработку 3',5'-циклического АМФ (цАМФ) из аденозинтрифосфата (АТФ) посредством ингибирования активности аденилатциклазы, которая преобразует АТФ в цАМФ.

[00263] В некоторых вариантах реализации изобретения GPCR, которые взаимодействуют с $G_{i/o}$, включают, но не ограничиваются ими, 5-гидрокситриптаминовые рецепторы (5-НТ рецептор) типов $5-HT_1$ и $5-HT_5$; мускариновые ацетилхолиновые рецепторы, такие как M_2 и M_4 ; аденозиновые рецепторы, такие как A_1 и A_3 ; адренергические рецепторы, такие как α_{2A} , α_{2B} и α_{2c} ; апилиновые рецепторы; рецептор, чувствительный к кальцию; каннабиноидные рецепторы $CB1$ и $CB2$; хемокиновый рецептор CXCR4; допамины D_2 , D_3 и D_4 ; рецептор GABA_B; глутаматные рецепторы, такие как метаботропный глутаматный рецептор 2 (mGluR2), метаботропный глутаматный рецептор 3 (mGluR3), метаботропный глутаматный рецептор 4 (mGluR4), метаботропный глутаматный рецептор 6 (mGluR6), метаботропный глутаматный рецептор 7 (mGluR7) и метаботропный глутаматный рецептор 8 (mGluR8); гистаминовые рецепторы, такие как рецепторы H_3 и H_4 ; мелатониновые рецепторы, такие как мелатониновый рецептор 1 типа (MT1), мелатониновый рецептор 2 типа (MT2) и мелатониновый рецептор 3 типа (MT3); ниациновые рецепторы, такие как NIACR1 и NIACR2; опиоидные рецепторы, такие как δ , κ , μ , и ноцицептивные рецепторы; простагландиновые рецепторы, такие как рецептор 1 простагландина E рецептор (EP_1), рецептор 3 простагландина E (EP_3), рецептор

простагландина F (FP) и рецептор тромбосана (TP); соматостатиновые рецепторы sst1, sst2, sst3, sst4 и sst5; и ассоциированный со следовыми аминами рецептор 8.

[00264] В некоторых случаях существует несколько типов $G_{1\alpha}$: $G_{1\alpha1}$, $G_{1\alpha2}$, $G_{1\alpha3}$, $G_{1\alpha4}$, $G_{0\alpha}$, G_t , G_{gust} и G_z . $G_{1\alpha1}$ кодируется GNAI1. $G_{1\alpha2}$ кодируется GNAI2. $G_{1\alpha3}$ кодируется GNAI3. $G_{0\alpha}$, субъединица α_0 , кодируется GNAO1. G_t кодируется GNAT1 и GNAT2. G_{gust} кодируется GNAT3. G_z кодируется GNAZ.

Семейство G_s

[00265] $G_s\alpha$ (также известный как G-стимулятор, G_s альфа-субъединица или белок G_s) активирует цАМФ-зависимый путь посредством активации аденилатциклазы, которая превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в 3',5'-циклический АМФ (цАМФ) и пирофосфат. В некоторых вариантах реализации изобретения рецепторы GPCR, которые взаимодействуют с $G_s\alpha$, включают, но не ограничиваются ими, 5-гидрокситриптаминный рецептор (5-НТ-рецептор) типов 5-НТ₄, 5-НТ₆ и 5-НТ₇; рецептор адренкортикотропных гормонов (рецепторы АСТН) (также известный как рецептор меланокортина 2 или MC2R); рецептор аденозина типов A_{2a} и A_{2b} ; рецептор 2 аргинина-вазопрессина (AVPR2); рецептор β -адренергических рецепторов β_1 , β_2 и β_3 ; рецептор кальцитонина; рецептор пептида, связанного с геном кальцитонина; рецептор кортикотропин-высвобождающего гормона; рецепторы из семейства рецепторов, подобных дофаминовому рецептору D1, такие как D1 и D5; рецептор фолликулостимулирующих гормонов (FSH-рецептор), рецептор желудочного ингибирующего полипептида; рецептор глюкагона; рецептор гистамина H₂; рецептор лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина; рецепторы меланокортина, такие как MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R; рецептор 1 паратиреоидного гормона; рецепторы простагландина типов D₂ и I₂; рецептор секретина; рецептор тиреотропина; следовой амин-ассоциированный рецептор 1 и опсин коробчатой медузы.

[00266] В некоторых случаях существует два типа $G_s\alpha$: G_s и G_{olf} . G_s кодируется GNAS. G_{olf} кодируется GNAL.

Дополнительные регуляторы сигнальной сети Hippo

[00267] В некоторых вариантах реализации дополнительный регулятор сигнального пути Hippo представляет собой комплекс Grumbs (Crb). Комплекс Grumbs представляет собой ключевой регулятор полярности клетки и формы клетки. В некоторых случаях комплекс Grumbs содержит трансмембранные белки CRB, которые собирают мультибелковые

комплексы, функционирующие при полярности клеток. В некоторых случаях комплексы CRB рекрутируют членов ангиомотинового семейства адаптерных белков (AMOT), которые взаимодействуют с компонентами пути Hippo. В некоторых случаях исследования показали, что AMOT напрямую связывается с YAP, способствует фосфорилированию YAP и ингибирует его ядерную локализацию.

[00268] В некоторых случаях дополнительный регулятор сигнального пути Hippo включает регуляторы семейства киназ MST. Киназы MST контролируют целостность актинового цитоскелета. В некоторых случаях регуляторы включают TAO-киназы и киназу клеточной полярности PAR-1.

[00269] В некоторых случаях дополнительный регулятор сигнального пути Hippo включает молекулы адгезивных контактов. В некоторых случаях E-кадгерин (E-cad) подавляет ядерную локализацию и активность YAP посредством регуляции активности MST. В некоторых вариантах реализации E-cad-ассоциированный белок α -катенин регулирует YAP посредством секвестрирования комплексов YAP/14-3-3 в цитоплазме. В других случаях члены семейства белков Ajuba взаимодействуют с киназной активностью Lats1/2, тем самым предотвращая инактивацию YAP/TAZ.

[00270] В некоторых вариантах реализации изобретения дополнительные белки, которые прямо или косвенно взаимодействуют с YAP/TAZ, включают, но не ограничиваются ими, Merlin, протокадгерин Fat 1, MASK1/2, HIPK2, PTPN14, RASSF, PP2A, индуцируемые солью киназы (SIKs), Scribble (SCRIB), Scribble-ассоциированные белки Discs large (Dlg), KIBRA, PTPN14, NPHP3, LKB1, Ajuba и ZO1/2.

[00271] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой ингибиторы коактиватора транскрипции со связывающим PDZ мотивом/коактиватором транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, увеличивают фосфорилирование коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватором транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP) или уменьшают дефосфорилирование коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватором транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах реализации изобретения соединения увеличивают убиквитинирование коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим

мотивом/коактиватором транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP) или уменьшают деубиквитирование коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватором транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP).

[00272] В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, представляют собой ингибиторы одного или более из белков, охватываемых или относящихся к пути Hippo. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G-белка и/или его сопряженного GPCR. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G-белка. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белков семейства G_q , таких как G_q , $G_{q/11}$, $G_{q/14}$ и $G_{q/15}$; семейства белков $G_{12/13}$, таких как G_{12} и G_{13} ; или семейства белков G_i , таких как $G_{i\alpha 1}$, $G_{i\alpha 2}$, $G_{i\alpha 3}$, $G_{i\alpha 4}$, $G_{o\alpha}$, G_t , G_{gust} и G_z . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_q . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/11}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/14}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{q/15}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_{12} . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_{13} . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha 1}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha 2}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha 3}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{i\alpha 4}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор $G_{o\alpha}$. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_t . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_{gust} . В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор G_z .

[00273] В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор корового белка пути Hippo. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор Sav1. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор Mob. В некоторых вариантах реализации

ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор YAP. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор TAZ. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор TEAD.

[00274] В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка, связанного с убиквитинированием и пути деградации протеасом. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка пути деградации протеасомы (*например*, протеасомы 26S).

[00275] В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка суперсемейства белков RAS. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор белка семейства белков Rho. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор Cdc42.

[00276] Cdc42 является членом суперсемейства малых ГТФаз RAS. В частности, Cdc42 принадлежит к семейству ГТФаз Rho, в котором члены семейства участвуют в разнообразных и критических клеточных процессах, таких как транскрипция генов, клеточная адгезия и прогрессирование клеточного цикла. Cdc42 участвует в росте и полярности клеток, и в некоторых случаях Cdc42 активируется факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (GEF). В некоторых случаях ингибитор Cdc42 представляет собой соединение, описанное в настоящем документе.

[00277] В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор деубиквитинирующего фермента. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор цистеинпротеазы или металлопротеазы. В некоторых вариантах реализации ингибитор пути Hippo представляет собой ингибитор убиквитин-специфической протеазы. USP47 является членом суперсемейства убиквитин-специфических протеаз (USP/UBP) цистеиновых протеаз. В некоторых вариантах реализации соединения, раскрытые в настоящем документе, представляют собой ингибиторы USP47.

[00278] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение соединения или его фармацевтической соли или композиции для лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или состояний, причем указанное

расстройство, заболевание или состояние включает, но не ограничивается ими, клеточное пролиферативное расстройство.

[00279] Активность соединений, применяемых в настоящем изобретении, в качестве ингибиторов TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4), или их вариантов, или мутантов, может быть определена *in vitro*, *in vivo* или на клеточных линиях. Анализы *in vitro* включают анализы, которые позволяют определить ингибирование TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4), или его варианта, или мутанта. В альтернативных анализах *in vitro* количественно определяют способность ингибитора связываться с TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его вариантом или мутантом. Подробные условия для количественного определения соединения, применяемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4), или его варианта или мутанта, приведены ниже в разделе «Примеры». См., например, примеры 2 и 5.

[00280] В контексте настоящего описания термины «лечение», «лечить» и «осуществление лечения» относятся к регрессированию, облегчению, задержке наступления или замедлению прогрессирования заболевания или расстройства, или одного или более его симптомов согласно настоящему описанию. В некоторых вариантах реализации терапия может быть введена после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение может быть проведено в отсутствие симптомов. Например, лечение может быть проведено предрасположенному субъекту до проявления симптомов (*например*, с учетом симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности). Лечение также может быть продолжено после разрешения симптомов, например, для предотвращения или задержки их возникновения.

[00281] Предложенные соединения представляют собой ингибиторы TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) и, таким образом, могут быть применены для лечения одного или более расстройств, связанных с активностью TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4). Таким образом, в некоторых аспектах и вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения TEAD-опосредованного расстройства, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного соединения согласно настоящему изобретению или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

[00282] В контексте настоящего описания термин «TEAD-опосредованные» расстройства, заболевания и/или состояния, используемые в настоящем описании, означают любое заболевание или иное вредоносное состояние, к которым, как известно, имеет отношение TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4), или его вариант, или мутант. Соответственно, другой аспект или вариант реализации настоящего изобретения относится к лечению или уменьшению тяжести одного или более заболеваний, к которым, как известно, имеет отношение TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4), или их вариант или мутант.

[00283] В контексте настоящего описания термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству ингибитора TEAD или его фармацевтически приемлемой соли, которое является эффективным для снижения или ослабления биологической активности TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) или его варианта или мутанта, обеспечивает терапевтический эффект при лечении состояния или для задержки или минимизации одного или более симптомов, связанных с состоянием в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации «терапевтически эффективное количество» относится к количеству ингибитора TEAD или его фармацевтически приемлемой соли, которое заметно снижает активность связывания или передачи сигналов TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4), или его варианта, или мутанта, или любой TEAD-опосредованной активности. В некоторых вариантах реализации термин «терапевтически эффективное количество» может включать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или предотвращает симптомы, признаки или причины состояния и/или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для ингибирования фактора транскрипции TEAD. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество представляет собой количество, достаточное для лечения пролиферативного заболевания.

[00284] В некоторых аспектах и вариантах реализации в настоящем документе предложены способы лечения, снижения тяжести, задержки возникновения или ингибирования прогрессирования заболевания или расстройства, или одного или более его симптомов заболевания или расстройства, характеризующегося или связанного с

повышенной экспрессией TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) и/или повышенной активностью TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4), включающие стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых аспектах и вариантах реализации в настоящем документе предложены способы лечения, уменьшения тяжести, замедления возникновения или ингибирования прогрессирования заболевания или расстройства, или одного или более симптомов заболевания или расстройства, при которых ингибирование или антагонизирование активности TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) оказывает благоприятное действие, включающие стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. В некоторых аспектах и вариантах реализации в настоящем документе предложены способы лечения, уменьшения тяжести, замедления возникновения или ингибирования прогрессирования заболевания или расстройства, или одного или более симптомов заболевания или расстройства, при которых ингибирование или антагонизирование пути Hippo оказывает благоприятное действие, включающие стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

[00285] В некоторых аспектах и вариантах реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения одного или более расстройств, заболеваний и/или состояний, причем указанное расстройство, заболевание или состояние включает, но не ограничивается ими, клеточное пролиферативное расстройство, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения ингибитора TEAD, как описано в настоящем документе, или его фармацевтической соли или композиции. В некоторых вариантах реализации клеточное пролиферативное расстройство представляет собой рак. В некоторых вариантах реализации указанный рак характеризуется повышенной экспрессией TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) и/или повышенной активностью TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4).

[00286] В контексте настоящего описания термины «повышенный», «увеличенный» или «усиленный» используются взаимозаменяемо и охватывают любое измеримое повышение

биологической функции, и/или биологической активности, и/или концентрации. Например, увеличение может составлять по меньшей мере примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, примерно 95%, примерно 96%, примерно 97%, примерно 98%, примерно 99%, примерно 100%, примерно в 2 раза, примерно в 3 раза, примерно в 4 раза, примерно в 5 раз, примерно в 6 раз, примерно в 7 раз, примерно в 8 раз, примерно в 9 раз, примерно в 10 раз, примерно в 20 раз, примерно в 25 раз, примерно в 50 раз, примерно в 100 раз или выше по сравнению с контрольным или исходным количеством функции, или активности, или концентрации.

[00287] В данном контексте термины "повышенная экспрессия" и/или "повышенная активность" вещества, такого как TEAD, в образце, или при раке, или у пациента относятся к увеличению количества вещества, такого как TEAD, примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 55%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 96%, примерно на 97%, примерно на 98%, примерно на 99%, примерно на 100%, примерно в 2 раза, примерно в 3 раза, примерно в 4 раза, примерно в 5 раз, примерно в 6 раз, примерно в 7 раз, примерно в 8 раз, примерно в 9 раз, примерно в 10 раз, примерно в 20 раз, примерно в 25 раз, примерно в 50 раз, примерно в 100 раз или выше, по сравнению с количеством вещества, такого как TEAD, в контрольном образце или контрольных образцах, таких как образцах от индивидуума или группы индивидуумов, которые не страдают от заболевания или расстройства (*например*, рака), или внутреннего контроля, что определено способами, известными в данной области техники. Субъект также может быть определен как имеющий «повышенную экспрессию» или «повышенную активность» TEAD, если экспрессия и/или активность TEAD увеличивается на одно стандартное отклонение, два стандартных отклонения, три стандартных отклонения, четыре стандартных отклонения, пять стандартных отклонений или более, относительно среднего (среднего) или медианного количества TEAD в контрольной группе образцов или исходной группе образцов или ретроспективного анализа образцов пациентов. Как практикуется в данной области техники, такие контрольные или

базовые уровни экспрессии могут быть предварительно определены или измерены до измерения в образце, или в раковой опухоли, или в субъекте, или могут быть получены из базы данных таких контрольных образцов.

[00288] В контексте настоящего описания «пролиферативное заболевание» относится к заболеванию, которое возникает вследствие аномального роста или размножения клеток (Walker, Cambridge Dictionary of Biology, Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). Пролиферативное заболевание может быть связано с: 1) патологической пролиферацией обычно покоящихся клеток; 2) патологической миграцией клеток из их нормального местоположения (*например*, метастазирование неопластических клеток); 3) патологической экспрессией протеолитических ферментов, таких как матриксные металлопротеиназы (*например*, коллагеназы, желатиназы и эластазы); или 4) патологическим ангиогенезом, как при пролиферативной ретинопатии и метастазировании опухоли. Иллюстративные пролиферативные заболевания включают раковые заболевания (*т.е.* «злокачественные новообразования»), доброкачественные новообразования, ангиогенез, воспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания.

Рак

[00289] Рак, или пролиферативное расстройство, или опухоль, подлежащие лечению с использованием соединений, способов и применений, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, гематологический рак, лимфому, миелому, лейкоз, неврологический рак, рак кожи, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак легкого, рак головы и шеи, рак желудочно-кишечного тракта, рак печени, рак поджелудочной железы, рак мочеполовой системы, рак кости, рак почки и рак сосудов.

[00290] В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак опосредуется активацией коактиватора транскрипции с PDZ-связывающим мотивом/коактиватором транскрипции Yes-ассоциированного белка (TAZ/YAP). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак опосредован модуляцией взаимодействия YAP/TAZ с TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак характеризуется или

ассоциирован с повышенной экспрессией TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4) и/или повышенной активностью TEAD (*например*, TEAD1, TEAD2, TEAD3 и/или TEAD4). В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, указанный рак представляет собой рак, при котором YAP локализуется в ядре раковых клеток.

[00291] В некоторых вариантах реализации рак характеризуется мутантным G α -белком. В некоторых вариантах реализации мутантный G α -белок выбран из G12, G13, Gq, G11, Gi, Go и Gs. В некоторых вариантах реализации мутантный G α -белок представляет собой G12. В некоторых вариантах реализации мутантный G α -белок представляет собой G13. В некоторых вариантах реализации мутантный G α -белок представляет собой Gq. В некоторых вариантах реализации мутантный G α -белок представляет собой G11. В некоторых вариантах реализации мутантный G α -белок представляет собой Gi. В некоторых вариантах реализации мутантный G α -белок представляет собой Go. В некоторых вариантах реализации мутантный G α -белок представляет собой Gs.

[00292] В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак лечат путем ингибирования, или уменьшения, или снижения, или остановки дальнейшего роста или распространения рака или опухоли. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак лечат путем ингибирования или уменьшения размера (*например*, объема или массы) рака или опухоли по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 99% относительно размера рака или опухоли до лечения. В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак лечат путем уменьшения количества рака или опухолей у пациента по меньшей мере на 5%, по меньшей мере на 10%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 99% по сравнению с количеством рака или опухолей до лечения.

[00293] В некоторых вариантах реализации способов и применений, описанных в настоящем документе, рак представляет собой рак легкого, рак щитовидной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак пищевода, рак печени, рак груди, рак кожи или мезотелиому. В некоторых вариантах

реализации рак представляет собой мезотелиому, такую как злокачественная мезотелиома. В некоторых вариантах реализации изобретения рак включает, без ограничения, лейкозы (*например*, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый эритролейкоз, хронический лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз), полицитемию вера, лимфому (*например*, болезнь Ходжкина или неходжкинскую лимфому), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, болезнь тяжелых цепей и солидные опухоли, такие как саркомы и карциномы (например, фибросаркому, миксосаркому, липосаркому, хондросаркому, остеогенную саркому, хордому, ангиосаркому, эндотелиосаркому, лимфангиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, синовиому, мезотелиому, опухоль Юинга, лейомиосаркому, рабдомиосаркому, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарциному, медуллярную карциному, бронхогенную карциному, почечно-клеточную карциному, гепатому, карциному желчных протоков, хориокарциному, семиному, эмбриональную карциному, опухоль Вильма, рак шейки матки, рак матки, рак яичек, карциному легких, мелкоклеточную карциному легких, карциному мочевого пузыря, эпителиальную карциному, глиому, астроцитому, мультиформную глиобластому (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластома, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, акустическую неврому, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластому и ретинобластому).

[00294] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой глиому, астроцитому, мультиформную глиобластому (GBM, также известную как глиобластома), медуллобластому, краниофарингиому, эпендимому, пинеалому, гемангиобластому, невриному слухового нерва, олигодендроглиому, шванному, нейрофибросаркому, менингиому, меланому, нейробластому или ретинобластому.

[00295] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой невриному слухового нерва, астроцитому (*например*, степень I – пилоидная астроцитома,

степень II – низкодифференцированная астроцитома, степень III – анапластическая астроцитома или степень IV – глиобластома (GBM)), хордому, лимфому ЦНС, краниофарингиому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, смешанную глиому, глиому зрительного нерва, субэпидиому, медуллобластому, менингиому, метастатическую опухоль мозга, олигодендроглиому, опухоль гипофиза, примитивную нейроэктодермальную опухоль (ПНЭО) или шванному. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой тип, в большинстве случаев обнаруживаемый чаще у детей, чем у взрослых, такой как глиома ствола головного мозга, краниофарингиома, эпендимома, ювенильная пилоцитарная астроцитома (ЮПА), медуллобластома, глиома зрительного нерва, опухоль шишковидной клетки, примитивные нейроэктодермальные опухоли (ПНЭО) или рабдоидная опухоль. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой ребенка или пациента педиатрического профиля.

[00296] В другом варианте реализации рак включает, без ограничения, мезотелиому, гепатобилиарный (печени и желчных протоков) рак, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы и шеи, кожную или внутриглазную меланому, рак яичников, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, желудочно-кишечный рак (желудочный, колоректальный и дуоденальный), рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному наружных женских половых органов, болезнь Ходжкина, рак пищевода, рак тонкой кишки, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, рак предстательной железы, рак яичка, хронический или острый лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфоцитарные лимфомы, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеточника, почечно-клеточную карциному, карциному почечной лоханки, неходжкинскую лимфому, опухоли позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, адренокортикальный рак, рак желчного пузыря, множественную миелому, холангиокарциному, фибросаркому, нейробластому, ретинобластому или комбинации одного или более из указанных выше видов рака.

[00297] В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы, рака яичников, эпителиального рака яичников или рака фаллопиевой трубы;

серозно-папиллярной цистаденокарциномы или серозно-папиллярной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и кости; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокарциномы; рака поджелудочной железы; карциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (ГИСО); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПКГШ); рака слюнной железы; глиомы или рака головного мозга; нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН); макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00298] В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (НСС), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, эпителиального рака яичников, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокарциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00299] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную опухоль, такую как саркома, карцинома или лимфома. Солидные опухоли в основном содержат отклоняющуюся от нормы массу ткани, которая, как правило, не включает кисты или жидкие области. В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы или рака почки; гепатоцеллюлярной карциномы (НСС) или гепатобластомы, или рака печени; меланомы; рака груди; колоректальной карциномы, или колоректального рака; рака толстой кишки; рака прямой кишки; рака анального канала; рака легкого, такого как немелкоклеточный рак легкого (НМКЛ) или мелкоклеточный рак легкого (МРЛ); рака яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, или рака фаллопиевой

трубы; папиллярной серозной цистаденокарциномы или папиллярной серозной карциномы матки (UPSC); рака предстательной железы; рака яичка; рака желчного пузыря; гепатохолангиокарциномы; синовиальной саркомы мягких тканей и кости; рабдомиосаркомы; остеосаркомы; хондросаркомы; саркомы Юинга; анапластического рака щитовидной железы; аденокарциномы; рака поджелудочной железы; карциномы протоков поджелудочной железы или аденокарциномы поджелудочной железы; рака желудочно-кишечного тракта/желудка (ГИСО); лимфомы; плоскоклеточной карциномы головы и шеи (ПКГШ); рака слюнной железы; глиомы, или рака головного мозга; нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН); макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00300] В некоторых вариантах реализации рак выбран из почечно-клеточной карциномы, гепатоцеллюлярной карциномы (НСС), гепатобластомы, колоректальной карциномы, колоректального рака, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака анального канала, рака яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, хондросаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокарциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы, рака головного мозга, нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00301] В некоторых вариантах реализации рак выбран из гепатоцеллюлярной карциномы (НСС), гепатобластомы, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака яичников, эпителиального рака яичников, карциномы яичников, рака фаллопиевой трубы, папиллярной серозной цистаденокарциномы, папиллярной серозной карциномы матки (UPSC), гепатохолангиокарциномы, синовиальной саркомы мягких тканей и кости, рабдомиосаркомы, остеосаркомы, анапластического рака щитовидной железы, аденокарциномы, рака поджелудочной железы, карциномы протоков поджелудочной железы, аденокарциномы поджелудочной железы, глиомы,

нейрофиброматоза-1, связанного со злокачественными опухолями оболочек периферических нервов (ЗООПН), макроглобулинемии Вальденстрема или медуллобластомы.

[00302] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатобластому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак прямой кишки. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак яичников или карциному яичников. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой эпителиальный рак яичников. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак фаллопиевой трубы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой папиллярную серозную цистаденокарциному. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой папиллярную серозную карциному матки (UPSC). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой гепатохолангиокарциному. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой синовиальную саркому мягких тканей и кости. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рабдомиосаркому. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой остеосаркому. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой апластический рак щитовидной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой аденокарциноматозную карциному. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак поджелудочной железы или карциному протоков поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой аденокарциному поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой глиому. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН). В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой нейрофиброматоз-1, связанный с ЗООПН. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой макроглобулинемию Вальденстрема. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой медуллобластому.

[00303] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой вирус-ассоциированный рак, включая солидные опухоли, ассоциированные с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неизлечимые солидные опухоли, положительные по папилломавирусу человека (ВПЧ)-16, и Т-клеточный лейкоз у взрослых, который вызван вирусом Т-клеточного лейкоза человека I типа (HTLV-I) и представляет собой высокоагрессивную форму CD4+ Т-клеточного лейкоза, характеризующуюся клональной интеграцией HTLV-I в лейкозные клетки (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>); а также вирус-ассоциированные опухоли при раке желудка, назофарингеальной карциноме, раке шейки матки, раке влагалища, раке вульвы, плоскоклеточной карциноме головы и шеи и карциноме Меркеля. (см. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>; см. также <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>)

[00304] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак меланомы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак легкого. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). В некоторых вариантах реализации рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

[00305] Соединения и композиции в соответствии со способами согласно настоящему изобретению могут быть введены с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести рака или опухоли. Точное необходимое количество варьирует от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести заболевания или состояния, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно получают в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. Выражение «единичная лекарственная форма» в настоящем документе относится к физически отдельной единице агента, подходящего для пациента, которому предназначено лечение. Следует понимать, однако, что суммарное суточное применение соединений и композиций настоящего изобретения определяется лечащим врачом в рамках обоснованного врачебного решения. Специфические эффективные уровни

дозы для каждого отдельного пациента или организма зависят от множества факторов, включая расстройство, требующее лечения, и тяжесть данного расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету у пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; препараты, применяемые в комбинации или совпадающие в приеме с конкретным применяемым соединением и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термины «пациент» или «субъект» в настоящем документе означают животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[00306] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или подобным образом, в зависимости от тяжести заболевания или расстройства, которое лечат. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально или парентерально в дозах, составляющих от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, с получением желаемого терапевтического эффекта.

[00307] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активного соединения жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, широко применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульсификаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, из зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерол, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие

как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подслащивающие, вкусовые и ароматизирующие агенты.

[00308] Инъекционные формы, например, стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть изготовлены в соответствии с известной технологией с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная форма также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, как раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые основы и растворители, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера по фармакопее США и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителей или суспендирующих сред. Для данной цели может быть использовано любое нерезкое (bland) нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00309] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрования через фильтр, задерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[00310] Для продления эффекта соединения согласно настоящему изобретению часто желательно замедлить всасывание соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть выполнено с помощью применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения далее зависит от его скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и формы кристаллов. В качестве альтернативы, замедление всасывания парентерально вводимой формы соединения производится путем растворения или суспендирования соединения в масляной основе. Лекарственные формы инъекционных депо изготавливают путем образования микрокапсулированных матриц с соединениями в биологически разрушаемых полимерах, такие как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы конкретного применяемого полимера, можно управлять скоростью

высвобождения соединения. Примеры других биологически разрушаемых полимеров включают поли(ортосложные эфиры) и поли(ангидриды). Лекарственные формы инъекционных депо также изготавливают путем заключения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями тела.

[00311] Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые могут быть приготовлены путем смешивания соединения согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела, и, таким образом, плавится в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

[00312] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дифосфат кальция и/или а) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннитол и кремниевая кислота, б) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь, в) увлажнители, такие как глицерин, г) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) агенты, задерживающие раствор, такие как парафин, ф) ускорители всасывания, такие как соединения четвертичного аммония, г) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерола моностеарат, h) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

[00313] Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителя в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы в виде таблеток,

драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и иные покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут также входить в композицию, из которой идет высвобождение только активного ингредиента(-ов), или предпочтительно, в определенном отделе кишечного тракта, необязательно, с отсроченным высвобождением. Примеры композиций включения, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного вида также могут быть применены в качестве наполнителя в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00314] Активные соединения могут быть также в микрокапсулированной форме с одним или более вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы в виде таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и иные покрытия, хорошо известные в технике изготовления фармацевтических форм. В таких твердых лекарственных формах активные соединения могут быть смешаны по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, в обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и иные вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль, лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать опалесцирующие агенты и могут также входить в композицию, из которой идет высвобождение только активного ингредиента (-ов), или предпочтительно, в определенном отделе кишечного тракта, необязательно, с отсроченным высвобождением. Примеры композиций включения, которые можно применять, включают полимерные вещества и воски.

[00315] Лекарственные формы для наружного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляторы или пластыри. Активный компонент

смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами при необходимости. Также подразумевается, в объем настоящего изобретения входят офтальмологические формы, ушные капли и глазные капли. Кроме того, настоящее изобретение предполагает применение трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Также можно применять усилители поглощения для усиления потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем применения мембраны, контролирующей скорость высвобождения, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Совместное введение с одним или более другими терапевтическими агентами

[00316] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения этого состояния, также могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению. В настоящем документе дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для подлежащего лечению заболевания или состояния».

[00317] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения раскрытого заболевания или состояния, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения, раскрытого в настоящем описании или его фармацевтически приемлемой соли, совместно с одновременным или последовательным введением эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов, таких как агенты, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических агентов. В некоторых вариантах реализации раскрытое соединение и дополнительный терапевтический агент или агенты в комбинации действуют синергически.

[00318] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть применено в комбинации известными терапевтическими процессами, например введением гормонов или

облучением. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение применяют в качестве радиосенсибилизатора, в частности для лечения опухолей, которые проявляют плохую чувствительность к радиотерапии.

[00319] Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, при этом возможная комбинированная терапия принимает форму фиксированных комбинаций, или введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений с чередованием или независимо друг от друга, или комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Соединение согласно настоящему изобретению можно, помимо или в дополнение, вводить, в частности, для лечения опухолей в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительная терапия также возможна, как и адьювантная терапия в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другими возможными способами лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

[00320] Один или более других терапевтических агентов могут быть введены отдельно от соединения или композиции согласно настоящему изобретению, в качестве части схемы с многократным введением. В качестве альтернативы, один или более других терапевтических агентов может быть частью единой лекарственной формы при его смешивании с соединением согласно настоящему изобретению в единую композицию. При введении в качестве части схемы с многократным дозированием один или более других терапевтических агентов и соединение или композиция согласно настоящему изобретению могут быть введены одновременно, последовательно или с промежутком относительно друг друга, составляющим, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 часа. В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов и соединение или композицию согласно настоящему изобретению вводят по схеме с многократным введением с промежутком более 24 часов.

[00321] В контексте настоящего описания термин «комбинация», «объединенный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению

терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, соединение согласно настоящему изобретению может быть введено с одним или более другими терапевтическими агентами одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в единой лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единая единичная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, один или более других терапевтических агентов и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

[00322] Количество соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических агентов (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые можно комбинировать с материалами носителя для получения единой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Предпочтительно композицию согласно настоящему изобретению следует изготавливать таким образом, чтобы могла быть введена доза соединения согласно настоящему изобретению 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00323] В указанных композициях, которые содержат один или более других терапевтических агентов, один или более других терапевтических агентов и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергически. Таким образом, количество одного или более других терапевтических агентов в таких композициях может быть меньше, чем требуется при монотерапии, для которой используют только этот терапевтический агент. В таких композициях можно вводить дозу от 0,01 до 1000 мкг/кг массы тела/сутки одного или более других терапевтических агентов.

[00324] Количество одного или более других терапевтических агентов, присутствующих в композиции согласно настоящему изобретению, может не превышать количество, которое обычно необходимо вводить в композицию, содержащую указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество одного или более других терапевтических агентов в раскрытых в настоящем документе композициях будет составлять примерно от 50% до 100% от количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей указанный агент в качестве единственного терапевтически активного агента. В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов вводят в дозе примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%,

примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90% или примерно 95% от обычно вводимого количества указанного агента. В контексте настоящего описания фраза «обычно вводимое» означает, что указанное количество одобренного FDA терапевтического агента предлагается для введения согласно инструкции по применению в соответствии с требованиями FDA.

[00325] Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, используют для преодоления рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после повреждения). Однако для пациентов со стентами или другими имплантируемыми устройствами существует риск образования сгустков или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты могут быть предотвращены или смягчены путем предварительного покрытия устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства, покрытые соединением согласно настоящему изобретению, являются другим вариантом реализации настоящего изобретения.

Иллюстративные другие терапевтические агенты

[00326] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP). В некоторых вариантах реализации ингибитор PARP выбран из олапариба (LYNPARZA®, AstraZeneca); рукапариба (RUBRACA®, Clovis Oncology); нирапариба (ZEJULA®, Tesaro); талазопариба (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариба (ABT-888, AbbVie) и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

[00327] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах реализации ингибитор HDAC выбран из вориностата (ZOLINZA®, Merck); ромидепсина (ISTODAX®, Celgene); панобиностата (FARYDAK®, Novartis); белиностата (BELEODAQ®, Spectrum Pharmaceuticals); энтиностата (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамида (EPIDAZA®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, Китай).

[00328] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор CDK, такой как ингибитор CDK4/CDK6. В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK 4/6 выбран из палбоциклиба (IBRANCE®, Pfizer); рибоциклиба (KISQALI®, Novartis); абемациклиба (Ly2835219, Eli Lilly) и трилациклиба (G1T28, G1 Therapeutics).

[00329] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). В некоторых вариантах реализации ингибитор PI3K выбран из идедалисиба (ZYDELIG®, Gilead), алпелисиб (BYL719, Novartis), таселисиб (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилисиб (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлисиб (BAY806946, Bayer); дувелисиб (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Switzerland) и TGR1202 (formerly RP5230, TG Therapeutics).

[00330] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой терапевтический агент на основе платины, также называемый платинами. Платины вызывают перекрестное сшивание ДНК, в результате они ингибируют репарацию ДНК и/или синтез ДНК, главным образом в быстро размножающихся клетках, таких как раковые клетки.

[00331] В некоторых вариантах реализации терапевтический препарат на основе платины выбран из цисплатина (PLATINOL®, Bristol-Myers Squibb); карбоплатина (PARAPLATIN®, Bristol-Myers Squibb; также Teva; Pfizer); оксалиплатина (ELOXITIN® Sanofi-Aventis); недаплатина (AQUPLA®, Shionogi), пикоплатина (Poniard Pharmaceuticals) и сатраплатина (JM-216, Agennix).

[00332] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой соединение таксана, которое вызывает разрушение микротрубочек, необходимых для деления клеток. В некоторых вариантах реализации соединение таксана выбрано из паклитаксела (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксела (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis; DOCEFREZ®, Sun Pharmaceutical), паклитаксела, связанного с альбумином (ABRAXANE®; Abraxis/Celgene), кабазитаксела (JEVTANA®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

[00333] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических

агентов представляют собой нуклеозидный ингибитор или терапевтический агент, который препятствует нормальному синтезу ДНК, синтезу белка, репликации клеток или иным образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

[00334] В некоторых вариантах реализации нуклеозидный ингибитор выбран из трабектедина (гуанидиновый алкилирующий агент, YONDELIS®, Janssen Oncology), мехлорэтамин (алкилирующий агент, VALCHLOR®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристин (ONCOVIN®, Eli Lilly; VINCASAR®, Teva Pharmaceuticals; MARQIBO®, Talon Therapeutics); темозоломид (пролекарство алкилирующего агента 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамид (MTIC) TEMODAR®, Merck); инъекции цитарабина (ara-C, аналог антиметаболического цитидина, Pfizer); ломустин (алкилирующий агент, CEENU®, Bristol-Myers Sibb; GLEOSTINE®, NextSource Biotechnology); азациитидин (пиримидиновый нуклеозидный аналог цитидина, VIDAZA®, Celgene); омацетаксина мепесукцинат (сложный эфир цефалотаксина) (ингибитор синтеза белка, SYNRIPO®, Teva Pharmaceuticals); аспарагиназа *Erwinia chrysanthemi* (фермент для уменьшения количества аспарагина, ELSPAR®, Lundbeck; ERWINAZE®, EUSA Pharma); эрибулина мезилат (ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, HALAVEN®, Eisai); кабазитаксел (ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, JEVTANA®, Sanofi-Aventis); капацетрин (ингибитор тимидилатсинтазы, XELODA®, Genentech); бендамустин (бифункциональное производное мехлорэтаммина, которое, как полагают, образует межцепочечные поперечные связи ДНК, TREANDA®, Cephalon/Teva); иксабепилон (полусинтетический аналог эпотилона В, ингибитор микротрубочек, антимитотик на основе тубулина, IXEMPRA®, Bristol-Myers Squibb); неларабин (пролекарство аналога дезоксигуанозина, ингибитор метаболизма нуклеозидов, ARRANON®, Novartis); клорафабин (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, CLOLAR®, Sanofi-Aventis); и трифлуридин и типирацил (аналог нуклеозидов на основе тимидина и ингибитор тимидинфосфорилазы, LONSURF®, Taiho Oncology).

[00335] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Одобренные ингибиторы VEGF и ингибиторы киназ, которые можно применять согласно настоящему изобретению, включают: бевацизумаб (AVASTIN®, Genentech/Roche), моноклональное

антитело против VEGF; рамуцирумаб (CYRAMZA®, Eli Lilly), антитело против VEGFR-2 и зив-афлиберцепт, также известный как ловушка VEGF (ZALTRAP®, Regeneron/Sanofi). Ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (STIVARGA®, Bayer); вандетаниб (CAPRELSA®, AstraZeneca); акситиниб (INLYTA®, Pfizer) и ленватиниб (LENVIMA®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (NEXAVAR®, Bayer AG и Онух); дабрафениб (TAFINLAR®, Novartis) и вемурафениб (ZELBORAF®, Genentech/Roche); ингибиторы MEK, такие как кобиметаниб (COTELLIC®, Exelexis/Genentech/Roche); траметиниб (MEKINIST®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (GLEEVEC®, Novartis); нилотиниб (TASIGNA®, Novartis); дасатиниб (SPRYCEL®, BristolMyersSquibb); босутиниб (BOSULIF®, Pfizer) и понатиниб (INCLUSIG, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (IRESSA®, AstraZeneca); эрлотиниб (TARCEEVA®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (TYKERB®, Novartis); афатиниб (GILOTRIF®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (нацеленный на активированный EGFR, TAGRISSO, AstraZeneca); и бригатиниб (ALUNBRIG®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы c-Met и VEGFR2, такие как кабозанитиб (COMETRIQ®, Exelexis); и ингибиторы мультикиназ, такие как сунитиниб (SUTENT®, Pfizer); пазопаниб (VOTRIENT®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (XALKORI®, Pfizer), церитиниб (ZYKADIA®, Novartis); и алектиниб (ALECENZA®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (IMBRUVICA®, Pharmacyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (RYDAPT®, Novartis).

[00336] Другие ингибиторы киназы и антагонисты VEGF-R, которые находятся в разработке и могут применяться согласно настоящему изобретению, включают тивозаниб (Aveo Pharmaceuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); хиауаниб (Chiauanib) (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (SUPECT®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, Южная Корея); руксолитиниб (JAKAFI®, Incyte Corporation); PTC299 (PTC Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); форетиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизартиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

[00337] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой ингибитор mTOR, который ингибирует клеточную

пролиферацию, ангиогенез и захват глюкозы. В некоторых вариантах реализации ингибитор mTOR представляет собой эверолимус (AFINITOR®, Novartis); темсиролимус (TORISEL®, Pfizer) и сиролимус (RAPAMUNE®, Pfizer).

[00338] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор протеасом. Одобренные для применения ингибиторы протеасом, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают бортезомиб (VELCADE®, Takeda); карфилзомиб (KYPROLIS®, Amgen); иксазомиб (NINLARO®, Takeda).

[00339] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой антагонист фактора роста, такой как антагонист фактора роста тромбоцитов (PDGF), или эпидермального фактора роста (EGF), или его рецептора (EGFR). Одобренные антагонисты PDGF, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают оларатумаб (LARTRUVO®, Eli Lilly). Одобренные антагонисты EGFR, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (ERBITUX®, Eli Lilly); нецитумумаб (PORTRAZZA®, Eli Lilly), панитумумаб (VECTIBIX®, Amgen); и осимертиниб (нацеленный на активированный EGFR, TAGRISSO®, AstraZeneca).

[00340] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах реализации ингибитор ароматазы выбран из экземестана (AROMASIN®, Pfizer); анастрозола (ARIMIDEX®, AstraZeneca) и летроззола (FEMARA®, Novartis).

[00341] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антагонист сигнального пути hedgehog. Одобренные для применения ингибиторы сигнального пути hedgehog, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают сонидегиб (ODOMZO®, Sun Pharmaceuticals) и висмодегиб (ERIVEDGE®, Genentech), оба из них предназначены для лечения базальноклеточной карциномы.

[00342] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор фолиевой кислоты. Одобренные для применения ингибиторы фолиевой кислоты, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают пеметрексед (ALIMTA®, Eli Lilly).

[00343] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор СС-хемокинового рецептора 4 (CCR4). Исследуемые ингибиторы CCR4, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают могамулизумаб (POTELIGEO®, Kyowa Hakko Kirin, Япония).

[00344] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор изоцитратдегидрогеназы (ИДГ). Исследуемые ингибиторы ИДГ, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

[00345] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают АЕВ1102 (пегилированную рекомбинантную аргиназу, Aeglea Biotherapeutics), который проходит фазу I клинических испытаний для лечения острого миелоидного лейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184) и солидных опухолей (NCT02561234); и СВ-1158 (Calithera Biosciences).

[00346] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор глутаминазы. Исследуемые ингибиторы глутаминазы, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают СВ-839 (Calithera Biosciences).

[00347] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, то есть белками, экспрессируемыми на клеточной поверхности опухолевых клеток. Одобренные для применения антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами и могут применяться согласно настоящему изобретению, включают ритуксимаб (RITUXAN®, Genentech/BiogenIdec); офатумумаб (антитело против CD20, ARZERRA®, GlaxoSmithKline); обинутумаб (антитело против CD20, GAZYVA®, Genentech), ибритумомаб (антитело против CD20, конъюгированное с иттрием-90, ZEVALIN®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело против CD38, DARZALEX®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело против гликолипида GD2, UNITUXIN®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело против HER2, HERCEPTIN®, Genentech); адо-

трастузумаб эмтанзин (антитело против HER2, конъюгированное с эмтанзином, KADCYLA®, Genentech) и пертузумаб (антитело против HER2, PERJETA®, Genentech) и брентуксимаб ведотин (конъюгат антитело против CD30-лекарственное средство, ADCETRIS®, Seattle Genetics).

[00348] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор топоизомеразы. Одобренные для применения ингибиторы топоизомеразы, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают иринотекан (ONIVYDE®, Merrimack Pharmaceuticals); топотекан (HYCAMTIN®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают пиксантрон (PIXUVRI®, STI Biopharma).

[00349] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор антиапоптотических белков, таких как BCL-2. Одобренные для применения антиапоптотические средства, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают венетоклакс (VENCLEXTA®, AbbVie/Genentech) и блинатумомаб (BLINCYTO®, Amgen). Другие терапевтические агенты, нацеленные на белки-регуляторы апоптоза, которые прошли клинические испытания и могут быть применены согласно настоящему изобретению, включают навитоклакс (ABT-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

[00350] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор рецептора андрогенов. Одобренные для применения ингибиторы рецепторов андрогенов, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают энзалутамид (XTANDI®, Astellas/Medivation); одобренные ингибиторы синтеза андрогенов включают абиратерон (ZYTIGA®, Centocor/Ortho); одобренный для применения антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (дегареликс, FIRMAGON®, Ferring Pharmaceuticals).

[00351] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой селективный модулятор рецепторов эстрогенов (SERM), который влияет на синтез или активность эстрогенов. Одобренные для применения SERM, подходящие для применения согласно настоящему изобретению, включают ралоксифен (EVISTA®, Eli Lilly).

[00352] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой ингибитор резорбции кости. Одобренным для применения терапевтическим средством, которое ингибирует резорбцию костной ткани, является деносумаб (Xgeva®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает связывание с его рецептором RANK, обнаруженным на поверхности остеокластов, их предшественников и остеокластоподобных гигантских клеток, опосредующим патологию костной ткани при солидных опухолях с костными метастазами. Другие одобренные для применения терапевтические агенты, которые ингибируют резорбцию костной ткани, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая КИСЛОТА (Zometa®, Novartis).

[00353] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор взаимодействия между двумя первичными белками-супрессорами p53, MDMX и MDM2. Исследуемые ингибиторы белков-супрессоров p53, которые можно применять согласно настоящему изобретению, включают ALRN-6924 (Aileron), пептид с закрепленной структурой, который равноэффективно связывается с MDMX и MDM2 и нарушает их взаимодействие с p53. В настоящее время в клинических испытаниях проводится оценка ALRN-6924 для лечения ОМЛ, прогрессирующего миелодиспластического синдрома (МДС) и периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) (NCT02909972; NCT02264613).

[00354] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (ТФР-бета или ТФРβ). Исследуемые ингибиторы белков ТФР-бета, которые могут применяться согласно настоящему изобретению, включают NIS793 (Novartis), антитело против ТФР-бета, которое проходит испытания в клинике для лечения различных видов рака, включая рак молочной железы, рак легкого, гепатоцеллюлярный рак, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и рак почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах реализации ингибитор белков ТФР-бета представляет собой фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который исследуют для лечения меланомы (NCT00923169); почечно-клеточной карциномы (NCT00356460) и немелкоклеточного рака легкого (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой ловушку ТФР-бета, подобную описанной в Connolly et al.(2012) Int'l J.Biological Sciences 8: 964-978. Одним терапевтическим

соединением, проходящим в настоящее время клинические испытания для лечения солидных опухолей, является M7824 (Merck KgaA – ранее MSB0011459X), которое представляет собой биспецифическое соединение-ловушку против PD-L1/ТФРβ (NCT02699515) и (NCT02517398). M7824 состоит из полностью человеческого антитела IgG1 против PD-L1, слитого с внеклеточным доменом рецептора II ТФР-бета человека, которое функционирует как «ловушка» ТФРβ.

[00355] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов выбраны из глембатумумаб ведотин-мометилауристатина Е (ММАЕ) (Celldex), антитела против гликопротеина NMB (gpNMB) (CR011), связанного с цитотоксическим ММАЕ. gpNMB представляет собой белок, чрезмерно экспрессируемый множеством типов опухолей, ассоциированный со способностью раковых клеток к метастазированию.

[00356] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; активные соединения микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; ингибиторы антинеопластических антиметаболитов; соединения платины; соединения, нацеленные на/снижающие активность протеин- или липидкиназы, и дополнительные антиангиогенные соединения; соединения, которые нацеливаются, снижают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионин-аминопептидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, используемые при лечении гематологических злокачественных новообразований; соединения, которые нацелены, уменьшают или ангибируют активность Flt-390; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногельданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигельданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (TEMODAL®); ингибиторы белка кинезинового веретена, такие как SB715992 или SB743921 от

GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZd6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин.

[00357] В настоящем документе термин «ингибитор ароматазы» относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогенов, например превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, в частности атаместан, экземестан и форместан и, в частности, нестероидные соединения, в частности аминоклутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан представлен на рынке под торговым названием AROMASIN™. Форместан представлен на рынке под торговым названием LENTARON™. Фадрозол представлен на рынке под торговым названием AFEMA™. Анастрозол представлен на рынке под торговым названием ARIMIDEX™. Летрозол представлен на рынке под торговыми названиями FEMARA™ или FEMAr™. Аминоклутетимид представлен на рынке под торговым названием ORIMETEN™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой ингибитор ароматазы, подходит, в частности, для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00358] В настоящем документе термин «антиэстроген» относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецепторов эстрогенов. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен представлен на рынке под торговым названием NOLVADEX™. Ралоксифен гидрохлорид представлен на рынке под торговым названием EVISTA™. Фулвестрант доступен для введения под торговым названием FASLODEX™. Фулвестрант доступен для введения под торговым названием Faslodex™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой антиэстроген, является особенно подходящей для применения для лечения эстроген-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

[00359] В настоящем документе термин «антиандроген» относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и

включает, но не ограничивается им, бикалутамид (CASODEX™). В настоящем документе термин «агонист гонадорелина» включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин может быть введен под торговым названием ZOLADEX™.

[00360] В настоящем документе термин «ингибитор топоизомеразы I» включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан доступен для введения, *например*, в форме, в которой он представлен на рынке, *например*, под товарным знаком CAMPTOSAR™. Топотекан представлен на рынке под торговым названием HUSAMPTIN™.

[00361] В настоящем документе термин «ингибитор топоизомеразы II» включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомальный состав, такой как CAELYX™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны, митоксантрон и лозоксантрон и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид представлен на рынке под торговым названием ETOPOPHOS™. Тенипозид представлен на рынке под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубицин представлен на рынке под торговым названием ACRIBLASTIN™ или ADRIAMYCIN™. Эпирубицин представлен на рынке под торговым названием FARMORUBICIN™. Идарубицин представлен на рынке под торговым названием ZAVEDOS™. Митоксантрон представлен на рынке под торговым названием NOVANTRON™.

[00362] Термин «агент, обладающий активностью в отношении микротрубочек» относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации микротрубочек, включающим, но не ограничиваемым ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластин сульфат, винкрестин или винкрестина сульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел представлен на рынке под торговым названием TAXOL™. Доцетаксел представлен на рынке под торговым названием TAXOTERE™. Винбластин сульфат представлен на рынке под торговым названием VINBLASTIN R.P™. Винкрестина сульфат представлен на рынке под торговым названием FARMISTIN™.

[00363] В настоящем документе термин «алкилирующий агент» включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU

или Gliadel). Циклофосфамид представлен на рынке под торговым названием CYCLOSTIN™. Ифосфамид представлен на рынке под торговым названием HOLOXAN™.

[00364] Термин «ингибиторы гистондеацетилазы», или «ингибиторы HDAC», относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничиваются перечисленным, субериоланилидгидроксамовую кислоту (SAHA).

[00365] Термин «противоопухольевый антиметаболит» включает, но не ограничивается следующими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азациитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин продается под торговым названием XELODA™. Гемцитабин продается под торговым названием GEMZAR™.

[00366] В настоящем документе термин «соединение платины» включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговым названием Carboplat™. Оксалиплатин может быть введен, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например под торговым названием ELOXATIN™.

[00367] В настоящем документе термин «соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы; или активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения», включает, но не ограничивается ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или ингибиторы липидкиназы, такие как а) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; б) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); с) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора I инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в частности, соединения, которые ингибируют киназную активность

рецептора IGF-I, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; d) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства Trk-рецепторных тирозинкиназ, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства AxI-рецепторных тирозинкиназ; f) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность Ret-рецепторной тирозинкиназы; g) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторных тирозинкиназ c-Kit, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназы BCR-Abl) и мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такие как иматиниб или nilотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназы C (PKC) и семейства серин/треонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, P13K, SYK, TYK2, BTK и TEC и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры других соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isp 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматиниба мезилат (GLEEVEC™) или тирфостин, такой как Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; (+)-

энантиомер Tyrphostin B44; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 и адафостин, адамантиловый сложный эфир (4-[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1 ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантных вариантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецепторов EGF, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или лигандами, родственными EGF, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (HERCEPTIN™), цетуксимаб (ERBITUX™), Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, ЕКВ-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло[2,3-d]пиримидина; m) соединения, нацеленные на снижение или ингибирование активности рецептора c-Met, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность c-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен c-Met или связывание с HGF, n) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или нескольких членов семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/ТҮК2 и/или pan-JAK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; о) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие киназную активность киназы PI3 (PI3K), включая, но не ограничиваясь ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлизиб, пиктрелисиб, PF- 4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделализиб; и q) соединения, нацеленные, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эффекты путей белка hedgehog (Hh) или сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь ими, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эризмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

[00368] В настоящем документе термин «ингибитор PI3K» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или более ферментов в семействе фосфатидилинозитол-3-киназ, включая, но не

ограничиваясь ими, PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

[00369] Термин «ингибитор Bcl-2» в контексте настоящего описания включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь ими, АВТ-199, АВТ-731, АВТ-737, апогоссипол, ингибиторы pan-Bcl-2 Ascenta, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO2008118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Университет Мичигана) и венетоклакс. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой лекарственное средство в виде малой молекулы. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[00370] В настоящем документе термин «ингибитор ВТК» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (ВТК), включающие, не ограничиваясь ими, AVL-292 и ибрутиниб.

[00371] В настоящем документе термин «ингибитор SYK» в контексте настоящего описания включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб.

[00372] Другие примеры соединений, ингибирующих ВТК, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2008039218 и WO2011090760, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00373] Другие примеры соединений, ингибирующих SYK, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему

изобретению, можно найти в WO2003063794, WO2005007623 и WO2006078846, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00374] Другие примеры соединений, ингибирующих PI3K, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 и WO2007044729, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00375] Другие примеры соединений, ингибирующих JAK, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 и WO2007070514, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00376] Другие антиангиогенные соединения включают соединения, активность которых опосредована другим механизмом, *например*, не связанным с ингибированием протеинкиназы или липидкиназы, *например*, талидомид (THALOMID™) и TNP-470.

[00377] Примеры ингибиторов протеасом, подходящих для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспирамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

[00378] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, представляют собой, *например*, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как оадаевая кислота или ее производное.

[00379] Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту, α - или δ -токоферол или α - γ - или δ -токотриенол.

[00380] В настоящем документе термин «ингибитор циклооксигеназы» включает, но не ограничивается ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкиламещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и ее производные, такие как целекоксиб (

[00381] CELEBREX™), рофекоксиб (VIOXX™), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

[00382] В настоящем документе термин «бисфосфонаты» включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая кислота представлена на рынке под торговым названием DIDRONEL™. Клодроновая кислота представлена на рынке под торговым названием BONEFOS™. Тилудроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Skelid™. Памидроновая кислота представлена на рынке под торговым названием AREDIA™. Алендроновая кислота представлена на рынке под торговым названием FOSAMAX™. Ибандроновая кислота представлена на рынке под торговым названием BONDRANAT™. Ризедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием ACTONEL™. Золедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием ZOMETA™. Термин «ингибиторы mTOR» относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина у млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (RAPAMUNE®), эверолимус (CERTICAN™), CCI-779 и ABT578.

[00383] В настоящем документе термин «ингибитор гепараназы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют деградацию сульфата гепарина. Термин включает, но не ограничивается им, PI-88. В настоящем документе термин «модификатор биологического ответа» относится к лимфокину или интерферонам.

[00384] В настоящем документе термин «ингибитор онкогенных изоформ Ras», таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, «ингибитор фарнезилтрансферазы», такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (ZARNESTRA™). В настоящем документе термин «ингибитор теломеразы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такой как теломестатин.

[00385] В настоящем документе термин «ингибитор метионинаминопептидазы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность

метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

[00386] В настоящем документе термин «ингибитор протеасомы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (VELCADE™) и MLN 341.

[00387] В настоящем документе термин «ингибитор матричной металлопротеиназы» (или «ингибитор MMP») включает, но не ограничивается ими, ингибиторы коллагена из класса пептидомиметиков и непептидомиметиков, производные тетрациклина, например, гидроксаматный ингибитор из класса пептидомиметиков батимастат и его обладающий биодоступностью при пероральном введении аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

[00388] В настоящем документе термин «соединения, используемые для лечения гематологических злокачественных заболеваний» включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферона, 1-β-D-арабинофурансилцитозина (aga-c) и бисульфана; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность киназы анапластической лимфомы.

[00389] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства рецепторных киназ Flt-3R, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[00390] В настоящем документе термин «ингибиторы HSP90» включает, но не ограничивается ими, соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90; участвующие в деградации зависимых от HSP90 белков, нацеленные на них, уменьшающие их количество или ингибирующие их посредством убиквитинин-протеасомного пути. Соединения, таргетирующие, снижающие

или ингибирующие АТФазную активность HSP90, представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

[00391] В настоящем документе термин «антипролиферативные антитела» включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (ГЕРЦЕПТИН™), трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (AVASTIN™), ритуксимаб (RITUXAN®), антитело PRO64553 (против CD40) и антитело 2C4. Под антителами подразумевают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела, полученные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они демонстрируют желаемую биологическую активность.

[00392] Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации со стандартными методами лечения лейкоза, в частности, в комбинации с методами лечения, используемыми для лечения ОМЛ. В частности, соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с, например, ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, подходящими для применения для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, Ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и РКС412.

[00393] Другие противолейкозные соединения включают, например, Ага-С, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6-меркаптопурин (6-MP) и флударабина фосфат. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилидгидроксамовая кислота (SANA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SANA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин А и соединения, раскрытые в патенте США 6555065, включающие, но не ограничивающиеся ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую

соль, в частности, лактатную соль. В настоящем документе «антагонисты рецептора соматостатина» относятся к соединениям, которые нацелены на, воздействуют на или ингибируют рецептор соматостатина, такие как октреотид и SOM230. «Подходы, основанные на поражении опухолевой клетки» относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин «ионизирующее излучение», упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое имеет место в виде либо электромагнитного излучения (такого как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение предложено для, без ограничения, лучевой терапии и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, в Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol.1, pp. 248 - 275 (1993).

[00394] Также включены вещества, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин «вещества, связывающие EDG» в настоящем документе относится к классу иммуносупрессоров, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин «ингибиторы рибонуклеотидредуктазы» относится к пиримидиновым или пуриновым нуклеозидным аналогам, включающим, но не ограничивающимся ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ара-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ара-C против ОЛЛ) и/или пентостатином. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

[00395] Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, сукцинат 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазина; Angiostatin™; Endostatin™; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD₆474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела против VEGF или антитела против рецептора VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как Макугон (Macugon); ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgG1 против VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (AVASTIN™).

[00396] «Фотодинамическая терапия» в настоящем документе относится к терапии, в которой для лечения или предотвращения раковых заболеваний применяют некоторые химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения. Примеры

фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как VISUDYNE™ и порфирин натрия.

[00397] «Ангиостатические стероиды» в настоящем документе относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортан, триамцинолон, гидрокортизон, 11- α -эпигидрокортизол, кортексолон, 17 α -гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[00398] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

[00399] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды растений, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; шРНК или миРНК; или прочие соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

[00400] Структура активных соединений, указанных под кодовыми номерами, непатентованными названиями или товарными знаками, может быть найдена актуальном издании стандартного руководства "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

Иллюстративные иммуноонкологические агенты

[00401] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляет собой иммуноонкологический агент. В контексте настоящего описания термин «иммуноонкологический агент» относится к агенту, который является эффективным для усиления, стимуляции и/или положительной регуляции иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение иммуноонкологического агента с соединением согласно настоящему изобретению обеспечивает синергический эффект при лечении рака.

[00402] Иммуноонкологический агент может представлять собой, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, или биологический агент, или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, но не ограничиваются ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых

вариантах реализации антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

[00403] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимулирующего (включая костимулирующий) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая коингибирующий) сигнала у Т-клеток, оба из которых приводят к усилению антиген-специфического Т-клеточного ответа.

[00404] Определенные стимулирующие и ингибирующие молекулы являются членами суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одно из важных семейств мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство В7, которое включает В7-1, В7-2, В7-Н1 (PD-L1), В7-DC (PD-L2), В7-Н2 (ICOS-L), В7-Н3, В7-Н4, В7-Н5 (VISTA) и В7-Н6. Другое семейство мембраносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство ФНО-молекул, которые связываются с распознаваемыми членами семейства рецепторов ФНО, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, лимфотоксин α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00405] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL -10, ТФР- β , VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины) или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток с целью стимуляции иммунного ответа.

[00406] В некоторых вариантах реализации комбинация соединения согласно настоящему изобретению и иммуноонкологического агента может стимулировать Т-клеточные иммунные реакции. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы иммунных контрольных точек), такой как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113,

GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток, такой как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00407] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист ингибирующих рецепторов на клетках НК или агонист активирующего рецептора на клетках НК. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист иммуноглобулинподобного рецептора клеток киллеров (KIR), такой как лирилумаб.

[00408] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, который ингибирует или снижает число макрофагов или моноцитов, включая, но не ограничиваясь ими, антагонисты рецептора колониестимулирующего фактора 1 (CSF-1R), такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00409] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агонистических агентов, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы, блокирующие агенты, которые ослабляют сигнал через ингибирующие рецепторы, антагонисты и один или более агентов, которые системно увеличивают частоту противоопухолевых Т-клеток, агенты, которые преодолевают отдельные иммуносупрессивные пути внутри опухоли или микроокружения (например, блокируют связывание с ингибирующим рецептором (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или ингибируют регуляторные Т-клетки (например, с применением моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаб) или путем истощения связанных с микрогранулами антител к CD25 *ex vivo*), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или восстанавливают/предотвращают энергию Т-клеток или их истощение) и агенты, которые запускают врожденную иммунную активацию и/или воспаление в локализациях опухоли.

[00410] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антагонист CTLA-4 представляет собой антитело-антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации

антитело-антагонист CTLA-4 представляет собой EPВОЙ (ипилимумаб) или тремелимумаб.

[00411] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 вводят путем инфузии. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывается с рецептором программируемой смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 представляет собой антитело-антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист PD-1 представляет собой ОПДИВО (ниволумаб), КИТРУДА (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент может представлять собой пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgG1, называемого AMP-224.

[00412] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-L1 представляет собой антитело-антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMC-936559 (WO2007/005874) и MCB0010718C (WO2013/79174).

[00413] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антагонист LAG-3 представляет собой антитело-антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антитело к LAG3 представляет собой BMC-986016 (WO10/19570, WO14/08218), или IMP-731, или IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00414] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах реализации агонист CD137 (4-1BB) представляет собой антитело-агонист CD137. В некоторых вариантах реализации антитело к CD137 представляет собой урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

[00415] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR. В некоторых вариантах реализации агонист GITR представляет собой антитело-агонист GITR. В некоторых вариантах реализации антитело к GITR представляет

собой BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116), или МК-4166 (WO11/028683).

[00416] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах реализации антагонист IDO выбран из эпакадостата (INCB024360, Incyte), индоксимода (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation), капманитиба (INC280, Novartis), GDC-0919 (Genentech/Roche), PF-06840003 (Pfizer), BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb), Phy906/KD108 (Phytoceutica), фермента, который разрушает кинуренин (Kynase, Ikena Oncology, ранее известный как Kyn Therapeutics) и NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00417] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах реализации агонист OX40 представляет собой антитело-агонист OX40. В некоторых вариантах реализации OX40 антитело представляет собой MEDI-6383 или MEDI-6469.

[00418] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист OX40L. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой антитело-антагонист OX40. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой RG-7888 (WO06/029879).

[00419] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах реализации агонист CD40 представляет собой антитело-агонист CD40. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации антагонист CD40 представляет собой антитело-антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации CD40 антитело представляет собой лукатумумаб или дацетузумаб.

[00420] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах реализации агонист CD27 представляет собой агонистическое CD27 антитело. В некоторых вариантах реализации CD27 антитело представляет собой варлилумаб.

[00421] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к В7Н3) (WO11/109400).

[00422] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой абаговомаб, адекатумумаб; афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, ВМС-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпрутузумаб, индоксимод, инотузумаба озогамидин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилиз, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

[00423] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. Например, антитела, блокирующие ось ингибирования PD-1 и PD-L1, могут запускать активированные опухолерепротивные Т-клетки, а также в клинических исследованиях было продемонстрировано, что они индуцируют устойчивый противоопухолевый ответ в возрастающем числе гистологических срезов опухолей, включая некоторые типы опухолей, которые традиционно не считают восприимчивыми к иммунотерапии. См., например, Okazaki, T. *et al.* (2013) *Nat. Immunol.* 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) *Sci. Transl. Med.* 8 Антитело к PD-1 ниволумаб (OPDIVO[®], Bristol-Myers Squibb, также известное как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558), показало потенциал для улучшения общей выживаемости у пациентов с почечно-клеточной карциномой (ПКР), у которых происходило прогрессирование заболевания во время или после предыдущей антиангиогенной терапии.

[00424] В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующее лекарственное средство специфично индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Одобренные иммуномодулирующие лекарственные препараты, которые могут применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (POMALYST[®], Celgene); леналидомид (REVLIMID[®], Celgene); ингенол мебутат (PICATO[®], LEO Pharma).

[00425] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой противораковую вакцину. В некоторых вариантах реализации противораковая вакцина выбрана из сипулейсел-т (PROVENGE[®], Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), которая одобрена для лечения асимптоматического или минимально симптоматического метастатического устойчивого к кастрации (гормонально-рефрактерного) рака предстательной железы; и талимоген лагерпарепвек (IMLYGIC[®], BioVex/Amgen, ранее известный как T-VEC), генетически модифицированная онколитическая вирусная терапия,

одобренная для лечения неоперабельных кожных, подкожных и узловых поражений при меланомах. В некоторых вариантах реализации изобретения иммуноонкологический агент выбран из онколитической вирусной терапии, такой как пексастимоген девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вируса осповакцины с дефицитом тимидинкиназы (ТК-), сконструированного для экспрессии ГМ-КСФ, для гепатоцеллюлярной карциномы (NCT02562755) и меланомы (NCT00429312); пеларепа (REOLYSIN®, Oncolytics Biotech), варианта респираторного энтеросолюбильного орфанного вируса (реовируса), который не реплицируется в клетках, не активируемых RAS, при многочисленных видах рака, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); панкреатической аденокарциномы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (NCT 00861627); энаденотуцирева (NG-348, PsiOxus, ранее известного как ColoAd1), аденовируса, сконструированного для экспрессии полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного для белка CD3 рецептора Т-клеток, при раке яичников (NCT02028117); метастатических или распространенных эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак головы и шеи и рак слюнных желез (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos), аденовируса, сконструированного для экспрессии ГМ-КСФ, при меланоме (NCT03003676) и заболевании брюшины, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусов осповакцины, сконструированных для экспрессии бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкуронидазы или бета-гал/человеческого симпортера йодида натрия (hNIS), соответственно, которые были изучены при карциноматозе брюшины (NCT01443260); раке маточной трубы, раке яичников (NCT 02759588) или CG0070 (Cold Genesys), аденовируса, сконструированного для экспрессии GM-CSF, при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

[00426] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вируса осповакцины с дефицитом ТК и вируса осповакцины с дефицитом вирусного фактора роста, сконструированных для экспрессии цитозиндезаминазы, которая способна превращать пролекарство 5-фторцитозин в цитотоксическое лекарство 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/ранее Oncos), пептидные иммунотерапевтические агенты, нацеленные на трудно поддающиеся лечению мутации

RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), сконструированный аденовирус, обозначенный: Ad5/3-E2F-delta24-hTNF α -IRES-hIL20; и вирус везикулярного стоматита (VSV) VSV-GP (ViraTherapeutics), сконструированный для экспрессии гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно сконструирован для экспрессии антигенов, предназначенных для повышения антиген-специфического ответа CD8⁺-Т-клеток.

[00427] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой Т-клетку, сконструированную для экспрессии химерного антигенного рецептора, или CAR. Т-клетки, сконструированные для экспрессии такого химерного антигенного рецептора, обозначаются как CAR-Т-клетки.

[00428] CAR были сконструированы так, что состоят из связывающих доменов, которые могут быть получены из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), полученных из моноклональных антител, специфических в отношении антигенов клеточной мембраны, слитых с эндодоменами, которые представляют собой функциональный конец Т-клеточного рецептора (ТКР), такие как CD3-дзета сигнальный домен от ТКР, которые способны генерировать сигнал активации в Т-лимфоцитах. При связывании с антигеном такие CAR встраиваются в эндогенные сигнальные пути в клетке-эффекторе и генерируют активирующие сигналы, подобные тем, которые инициированы комплексом ТКР.

[00429] Например, в некоторых вариантах реализации клетка CAR-Т является одной из тех, которые описаны в патенте США 8,906,682 (June *et al.*; полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки), который описывает клетки CAR-Т, сконструированные таким образом, что они содержат внеклеточный домен, имеющий антигенсвязывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом Т-клеточного рецепторного комплекса дзета цепи (такого как CD3 дзета). В случае экспрессии в Т-клетках CAR способен перенаправлять распознавание антигена на основании специфичности к связыванию антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. На данный момент проводится более 200 клинических исследований с применением CAR-Т для широкого ряда показаний. [<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1>].

[00430] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой активатор ретиноевого орфанного рецептора γ (ROR γ t). ROR γ t представляет собой фактор транскрипции с ключевой ролью в дифференцировке и поддержании эффекторных субпопуляций типа 17 CD4⁺ (Th17) и CD8⁺ (Tc17) Т-клеток, а также дифференцировке естественных субпопуляций иммунных клеток, экспрессирующих IL-17, таких как клетки НК. В некоторых вариантах реализации активатор ROR γ t представляет собой LYC-55716 (Lucera), который в данный момент проходит оценку в клинических исследованиях при лечении солидных опухолей (NCT02929862).

[00431] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой агонист или активатор толл-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax). SD-101 представляет собой иммуностимулирующий CpG, который изучают при В-клеточной, фолликулярной и других лимфомах (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который изучают при плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02124850) и раке яичников (NCT02431559).

[00432] Другие иммуноонкологические агенты, которые могут применяться в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMC-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело против CD137; варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональное антитело против CD27; BMC-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело против OX40; лирилумаб (IPH2102/BMC-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело против KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), моноклональное антитело против NKG2A; и экаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), антитело против MMP9; МК-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело против GITR.

[00433] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент выбран из элотузумаба, мифамуртида, агониста или активатора толл-подобного рецептора и активатора ROR γ t.

[00434] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий лекарственный препарат представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 15 (rhIL-15). rhIL-15 был исследован в клинической практике в качестве терапии при меланоме и почечно-клеточной карциноме (NCT01021059 и NCT01369888) и лейкозах (NCT02689453).

В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах реализации иммунотерапевтическое средство на основе IL-15 представляет собой гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), конденсированный комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15 в комплексе с растворимой связывающей белок IL-15 альфа-цепью рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который был изучен в клинических исследованиях 1-й фазы при меланоме, почечно-клеточной карциноме, немелкоклеточном раке легкого и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах реализации рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12) представляет собой NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

[00435] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агентов, описанных в источнике Jerry L. Adams ET. AL., “Big opportunities for small molecules in immuno-oncology,” *Cancer Therapy* **2015**, Vol.14, pages 603-622, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из примеров, описанных в таблице 1 публикации Jerry L. Adams и соавторов. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой малую молекулу, нацеленную на иммуноонкологическую мишень, выбранную из мишеней, которые приведены в таблице 2 публикации Jerry L. Adams и соавторов. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой являющийся малой молекулой агент, выбранный из агентов, которые приведены в таблице 2 публикации Jerry L. Adams и соавторов.

[00436] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из низкомолекулярных иммуноонкологических агентов, описанных в Peter L. Toogood, «Small molecule immuno-oncology therapeutic agents», *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2018**, Vol.28, pages 319-329, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, нацеленный на пути согласно описанию в публикации Peter L. Toogood.

[00437] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агентов, которые описаны в источнике Sandra L. Ross et al., «Bispecific T cell engager (BITE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing», PloS ONE 12(8): e0183390, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BITE®). В некоторых вариантах реализации антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BITE®) представляет собой антитело-конструкт, биспецифический к CD19/CD3. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BITE®) представляет собой антитело-конструкт, биспецифический к EGFR/CD3. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BITE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BITE®) активирует Т-клетки, которые выделяют цитокины, индуцирующие повышение экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS на клетках-«соседях» (bystander cells). В некоторых вариантах антитело-конструкт биспецифического рекрутера Т-клеток (BITE®) активирует Т-клетки, что приводит к индуцированию лизиса клеток- «соседей». В некоторых вариантах реализации клетки-«соседи» расположены в солидных опухолях. В некоторых вариантах реализации лизируемые клетки-«соседи» находятся в близости от BITE® -активированных Т-клеток. В некоторых вариантах клетки-«соседи» включают отрицательные по опухоль-ассоциированному антигену (ОАА) раковые клетки. В некоторых вариантах клетки-«соседи» включают отрицательные по рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) раковые клетки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой инфильтрующую опухоль Т-клетку, выращенную *ex vivo*. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой конструкцию на основе биспецифичного антитела или химерные антигенные рецепторы (CAR), которые напрямую связывают Т-клетки с опухоль-ассоциированными поверхностными антигенами (ОАА).

Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек

[00438] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек согласно настоящему описанию.

[00439] Термин «ингибитор контрольных точек» в контексте настоящего описания относится к агентам, пригодным для предотвращения «ухода» раковых клеток от иммунной системы пациента. Один из основных механизмов дестабилизации иммунной системы против опухоли известен как «Т-клеточное истощение», которое происходит вследствие хронического воздействия антигенов, что приводит к положительной регуляции ингибирующих рецепторов. Данные ингибирующие рецепторы служат контрольными точками иммунного ответа для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

[00440] PD-1 и коингибирующие рецепторы, такие как антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4, В- и Т-лимфоцитарный аттенуатор (BTLA; CD272), белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (Tim-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют как молекулярные «привратники», которые разрешают внеклеточной информации диктовать, следует ли проходить далее прогрессии клеточного цикла и иным внутриклеточным процессам передачи сигнала.

[00441] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-1. PD-1 связывается с рецептором 1 запрограммированной гибели клетки (PD-1), чтобы предотвратить связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом, преодолевая способность опухолей подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

[00442] В одном аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой биологическое терапевтическое средство или малую молекулу. В другом аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок или их комбинацию. В дополнительном аспекте ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В дополнительном аспекте ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольной точки, выбранным из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160,

CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В одном аспекте ингибитор контрольных точек представляет собой иммуностимулирующий агент, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцину или их комбинацию. В дополнительном аспекте интерлейкин представляет собой IL-7 или IL-15. В конкретном аспекте интерлейкин представляет собой гликозилированный IL-7. В дополнительном аспекте указанная вакцина представляет собой вакцину дендритных клеток (DC).

[00443] Ингибиторы контрольных точек включают любой агент, который статистически значимым образом блокирует или ингибирует ингибиторные пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать в себя низкомолекулярные ингибиторы или могут включать в себя антитела, или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются и блокируют или ингибируют рецепторы иммунных контрольных точек, или антитела, которые связываются и блокируют или ингибируют лиганды рецепторов иммунных контрольных точек. Иллюстративные молекулы контрольных точек, на которые может быть нацелено блокирование или ингибирование, включают в себя, но не ограничиваются ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (принадлежит семейству молекул CD2 и экспрессируется на всех НК, $\gamma\delta$ и Т-клетках памяти CD8⁺ ($\alpha\beta$)), CD160 (также называемые BY55), CGEN-15049, CHK 1 и CHK2 киназы, A2aR и различные лиганды семейства B-7. Лиганды семейства B7 включают, но не ограничиваются ими, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антиген-связывающие фрагменты, иные связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются и блокируют или ингибируют активность одного или более из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, тремелимуаб (антитело, блокирующее CTLA-4), анти-OX40, моноклональное антитело к PD-L1 (анти-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело к PD1), CT-011 (антитело к PD1), моноклональное антитело к BY55, AMP224 (антитело к PDL1), BMS- 936559 (антитело к PDL1), MPLDL3280A (антитело к PDL1), MSB0010718C (антитело к PDL) и ипилимуаб (анти-CTLA-4-ингибитор контрольных точек). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

[00444] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из антагониста PD-1, антагониста PD-L1 и антагониста CTLA-4. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из ниволумаба (

[00445] OPDIVO®), ипилимумаба (YERVOY®) и пембролизумаба (KEYTRUDA®). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из ниволумаба (антитела к PD-1, OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb), пембролизумаба (антитела к PD-1, KEYTRUDA®, Merck), ипилимумаба (антитела к CTLA-4, YERVOY®, Bristol-Myers Squibb), дурвалумаба (антитела к PD-L1, IMFINZI®, AstraZeneca) и атезолизумаба (антитела к PD-L1, TECENTRIQ®, Genentech).

[00446] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из ламбролизумаба (MK-3475), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаба, лирлумаба, IPH2101, пембролизумаба (KEYTRUDA®) и тремелимумаба.

[00447] В некоторых вариантах реализации изобретения ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой REGN2810 (Regeneron), антитело против PD-1, протестированное у пациентов с базально-клеточной карциномой (NCT03132636); NSCLC (NCT03088540); плоскоклеточную карциному кожи (NCT02760498); лимфому (NCT02651662) и меланому (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, в клинических исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; авелумаб (BAVENCIO®, Pfizer/Merck KGaA), также известный как MSB0010718C), полностью человеческое антитело IgG1 против PD-L1, в клинических исследованиях в отношении немелкоклеточного рака легкого, карциномы Меркеля, мезотелиомы, солидных опухолей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака головы и шейки и рака желудка; или PDR001 (Novartis), антитела-ингибитора, которое связывается с PD-1 в клинических исследованиях при немелкоклеточном раке легкого, меланоме, трижды негативном раке молочной железы и солидных опухолях на поздних стадиях (advanced) или метастатических солидных опухолях. Тремелимумаб (CP-675,206; AstraZeneca) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против CTLA-4, которое было испытано в клинических исследованиях в ряде показаний, включая: мезотелиому,

колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легкого и немелкоклеточной рак легкого, аденокарциному протоков поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, герминогенный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, В-крупноклеточную лимфому, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, рак уротелия, рак фаллопиевой трубы, множественную миелому, рак мочевого пузыря, саркома мягких тканей и меланома. AGEN-1884 (Agenus) представляет собой анти-CTLA4 антитело, которое исследуют в клинических исследованиях фазы I при распространенных солидных опухолях (NCT02694822).

[00448] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка 3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesarо) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при солидных опухолях (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при солидных опухолях (NCT03099109). MBG453 (Novartis) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при злокачественных образованиях поздней стадии (NCT02608268).

[00449] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM, или TIGIT, иммунный рецептор на некоторых Т-клетках и клетках НК. Ингибиторы TIGIT, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), анти-TIGIT моноклональное антитело (NCT02913313), OMP-313M32 (Oncomed) и анти-TIGIT моноклональное антитело (NCT03119428).

[00450] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986016, и REGN3767, и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), анти-LAG-3 антитело, исследуют при глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), представляет собой также анти-LAG-3 антитело, и исследуют при злокачественных образованиях (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) представляет собой LAG-3-Ig слитый белок,

который исследуют при меланоме (NCT02676869), аденокарциноме (NCT02614833) и метастатическом раке груди (NCT00349934).

[00451] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, которые исследуют в клинических исследованиях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), антитело-агонист OX40, при метастатическом раке почки (NCT03092856) и распространенных раковых заболеваниях и неоплазиях (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), антитело-агонист OX40, рак в исследованиях фазы I (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), антитело-агонист OX40, при распространенных солидных опухолях (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, антитело-агонист OX40 (Medimmune/AstraZeneca), у пациентов с колоректальным раком (NCT02559024), раком груди (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705) и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb) антитело-агонист OX40, при распространенных раковых заболеваниях (NCT02737475).

[00452] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также именуемые 4-1BB). Агонисты CD137, которые исследуют в клинических исследованиях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer) антитело-агонист CD137, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (NCT02951156) и при распространенных раковых заболеваниях и неоплазиях (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), антитело-агонист CD137, при меланоме и раке кожи (NCT02652455) и глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981); и СТХ-471 (Compass Therapeutics), антитело-агонист CD137 при метастатических или местно-распространенных злокачественных новообразованиях (NCT03881488).

[00453] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые исследуют в клинических исследованиях, включают варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics) антитело-агонист CD27, при плоскоклеточном раке головы и шеи, карциноме яичников, колоректальном раке, почечно-клеточном раке и глиобластоме (NCT02335918), лимфоме (NCT01460134), и глиоме, и астроцитоме (NCT02924038).

[00454] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты рецептора глюкокортикоид-индуцированного фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые исследуют в клинических исследованиях, включают TRX518 (Leap Therapeutics), антитело-агонист GITR, при злокачественной меланоме и иных злокачественных солидных опухолях (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), антитело-агонист GITR, при солидных опухолях и лимфоме (NCT 02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), антитело-агонист GITR при распространенных раковых заболеваниях (NCT02697591 и NCT03126110); МК-4166 (Merck), антитело-агонист GITR, при солидных опухолях (NCT02132754) и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическую гексамерную молекулу GITR-лиганд с доменом человеческого IgG1 Fc при распространенных солидных опухолях (NCT02583165).

[00455] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS, также известный как CD278). Агонисты ICOS, которые исследуют в клинических исследованиях, включают MEDI-570 (Medimmune), антитело-агонист ICOS, при лимфоме (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), антитело-агонист ICOS, в фазе I (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), антитело-агонист ICOS, в фазе I (NCT02904226).

[00456] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые исследуют в клинических исследованиях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), анти-KIR антитело, при лейкозах (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломе (NCT02252263), и лимфоме (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) при миеломе (NCT01222286 и NCT01217203); и IPH4102 (Innate Pharma), анти-KIR антитело, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического хвоста (KIR3DL2), при лимфоме (NCT02593045).

[00457] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47 взаимодействия между CD47 и сигнально-регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые исследуют в клинических исследованиях, включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), антагонистический вариант (SIRPa), который связывается с CD47 и предотвращает передачу CD47/SIRPa-

опосредованного сигнала, в фазе I (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный слитый белок, созданный путем сшивания N-концевого CD47-связывающего домена SIRPa с Fc-доменом человеческого IgG1, действует путем связывания человеческого CD47 и предотвращения доставки его сигнала “не есть” к макрофагам, испытывают в клинических исследованиях фазы I (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), анти-CD47 антитело, при лейкозах (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.) при колоректальных неоплазиях и солидных опухолях (NCT02953782), остром миелоидном лейкозе (NCT02678338) и лимфоме (NCT02953509).

[00458] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые в настоящее время проходят клинические исследования, включают MEDI9447 (Medimmune), анти-CD73 антитело, при солидных опухолях (NCT02503774); и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), анти-CD73 антитело, при солидных опухолях (NCT02754141).

[00459] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известный как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING, которые в настоящее время проходят клинические исследования, включают МК-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, при лимфоме (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, в фазе I (NCT02675439 и NCT03172936).

[00460] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые в настоящее время проходят клинические исследования, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), низкомолекулярный ингибитор CSF1R, при колоректальном раке, раке поджелудочной железы, метастатических и распространенных раковых заболеваниях (NCT02777710) и меланоме, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточном раке головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (GIST) и раке яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело против CSF-1R при раке поджелудочной железы (NCT03153410), меланоме (NCT03101254) и солидных опухолях (NCT02718911); и BLZ945 (4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)-бензотиазол-6-илоксил]-пиридин-2-

карбоновой кислоты метиламид, Novartis), доступный в пероральной форме ингибитор CSF1R, при распространенных солидных опухолях (NCT02829723).

[00461] Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые проходят клинические испытания, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, ингибитор, действующий в отношении новообразований в голове и шее (NCT02643550) и хронического лимфоцитарного лейкоза (NCT02557516).

[00462] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

ПРИМЕРЫ

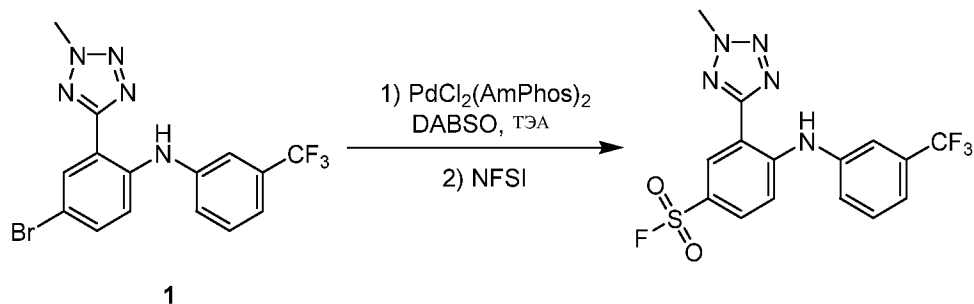
[00463] Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, и их не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение. Если не указано иное, одна или более таутомерных форм соединений описанных ниже примеров могут быть получены *in situ* и/или выделены. Все таутомерные формы соединений согласно примерам, описанным ниже, следует рассматривать как раскрытые. Температуры приведены в градусах Цельсия. Если не оговорено иное, все операции выпаривания проводят при пониженном давлении, предпочтительно примерно от 15 мм Hg до 100 мм рт. ст. (=20-133 мбар). Структура конечных продуктов, промежуточных соединений и исходных веществ подтверждена стандартными аналитическими методами, например посредством микроанализа, и спектроскопическими характеристиками, например МС, ИК, ЯМР. Используемые сокращения являются обычными для данной области техники.

[00464] Все исходные вещества, строительные блоки, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие агенты, растворители и катализаторы, применяемые для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, либо являются доступными в продаже, либо могут быть получены методами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области техники. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены методами органического синтеза, известными среднему специалисту в данной области техники, представленными в следующих примерах.

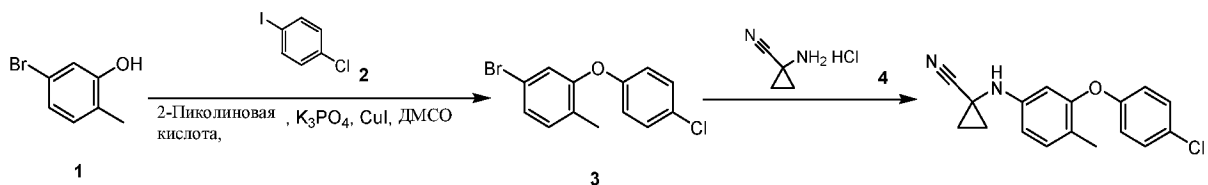
Пример 1: Синтез иллюстративных соединений

[00465] Некоторые иллюстративные соединения получают по следующим схемам.

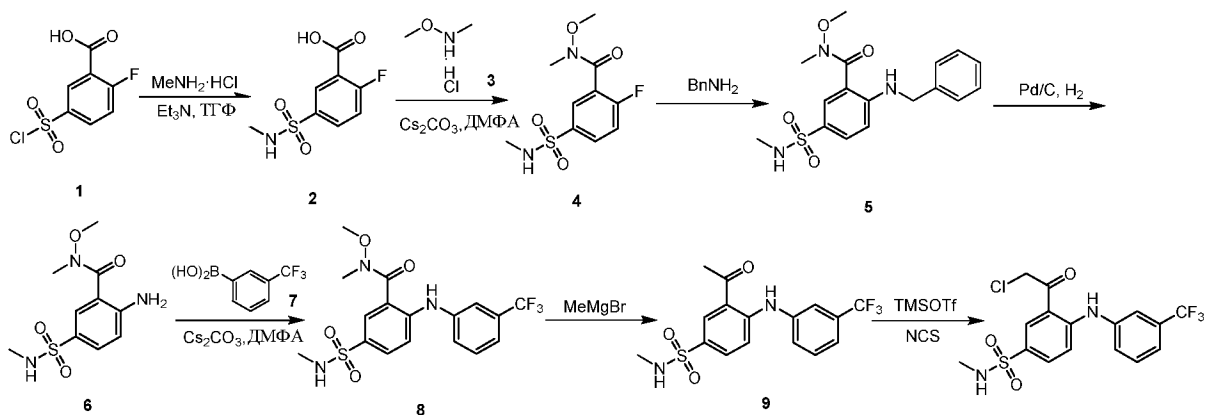
Синтез I-5



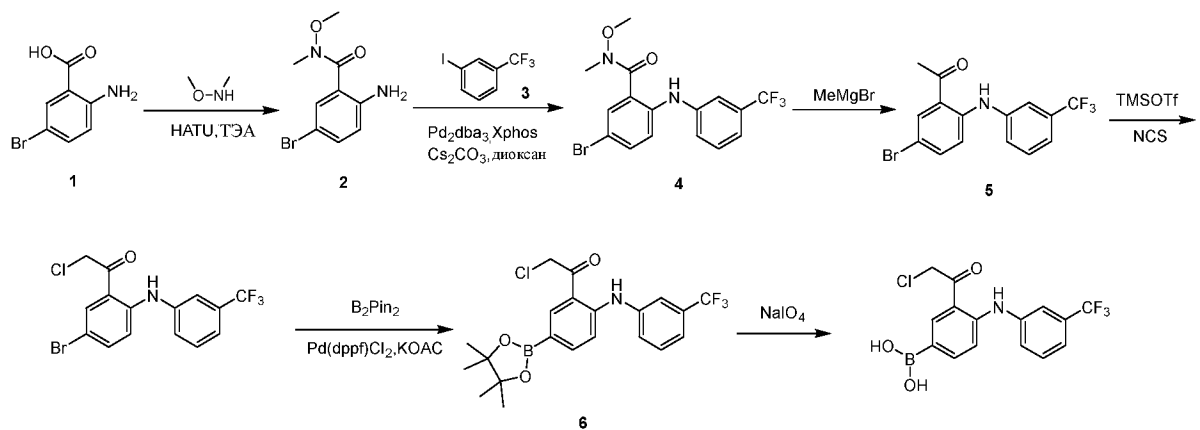
Синтез I-11



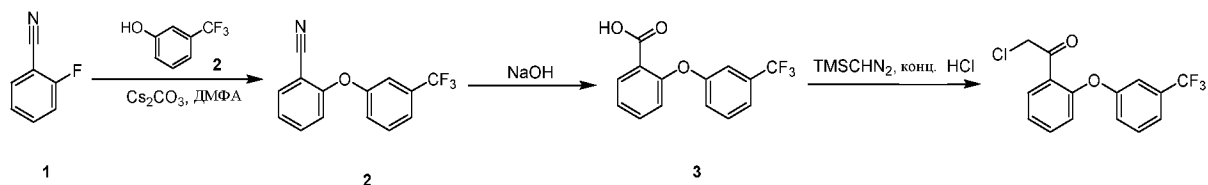
Синтез I-3



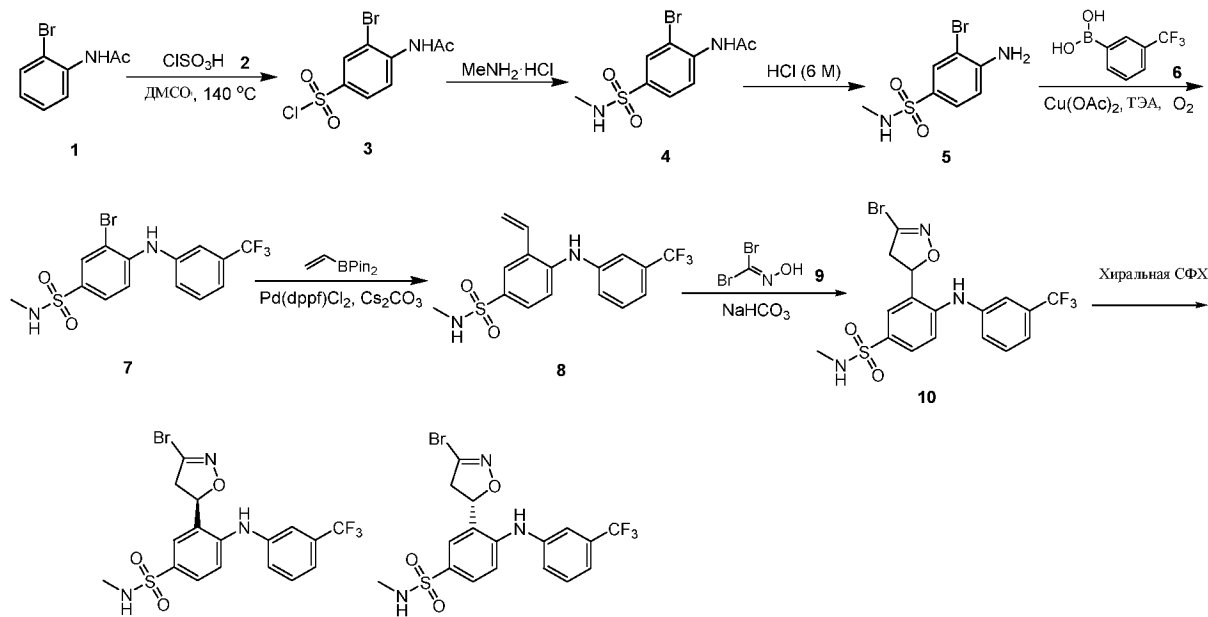
Синтез I-13 и I-14



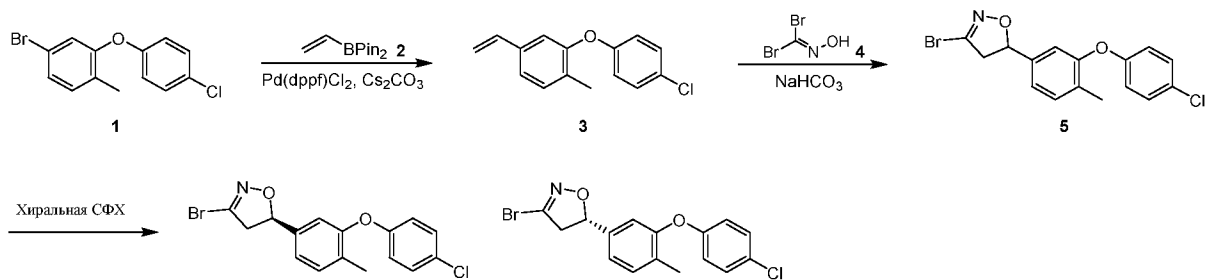
Синтез I-15



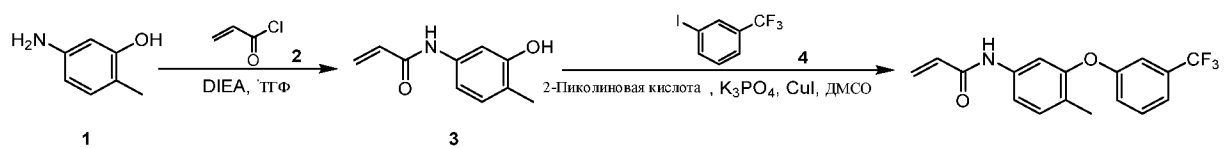
Синтез I-1, I-25 и I-26



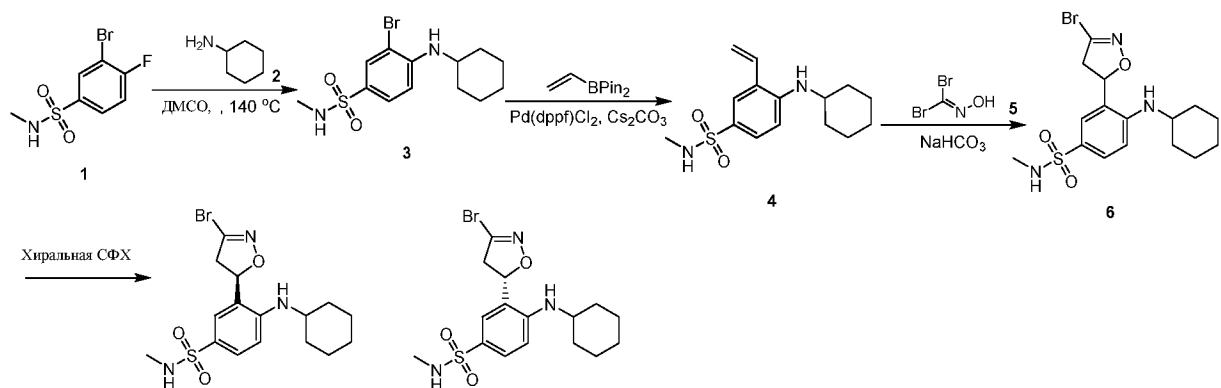
Синтез I-12, I-23 и I-24



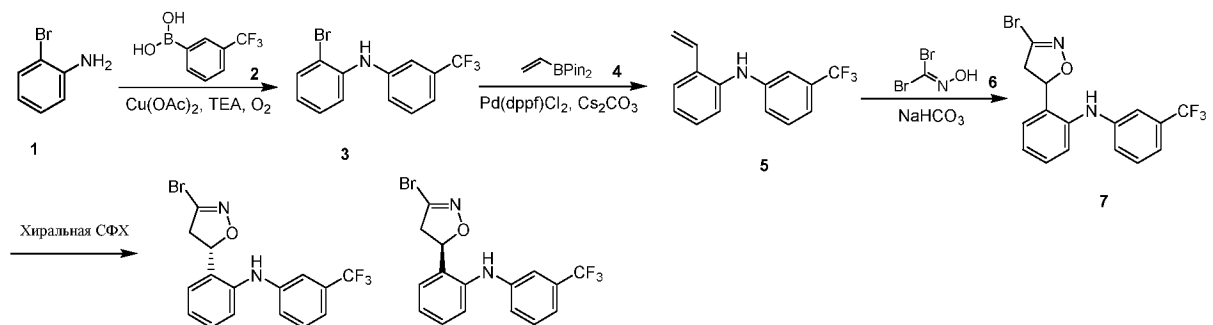
Синтез I-22



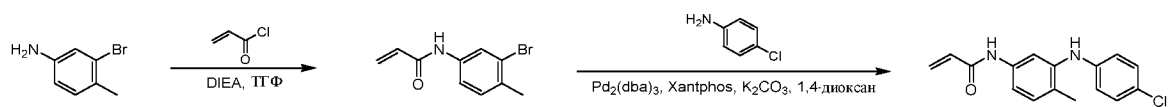
Синтез I-18 и I-19



Синтез I-20 и I-21



I-27



I-27

Стадия 1: N-(3-бром-4-метилфенил)проп-2-енамид

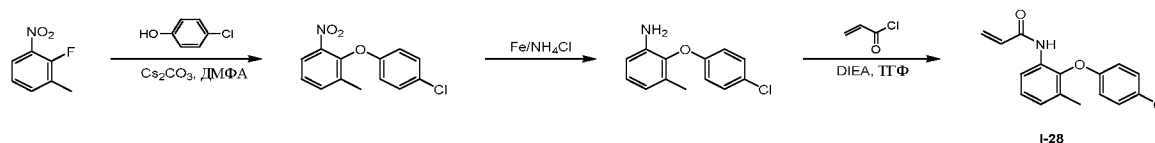
[00466] К раствору 3-бром-4-метиланилина (1 г, 5,37 ммоль, 1 экв.) и DIEA (2,08 г, 16,12

ммоль, 2,81 мл, 3 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (600 мг, 6,63 ммоль, 540,54 мкл, 1,23 экв.) при 20 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 1/1, R_f = 0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли Н₂О (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *N*-(3-бром-4-метилфенил)проп-2-енамид (1,1 г, 4,42 ммоль, выход 82,2%, чистота 96,4%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,84 (br s, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,48-6,40 (m, 1H), 6,29-6,19 (m, 1H), 5,78 (dd, J = 1,2, 10,3 Гц, 1H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 239,9, 241,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-[3-(4-хлоранилино)-4-метилфенил]проп-2-енамид

[00467] Смесь *N*-(3-бром-4-метил-фенил)проп-2-енамида (500 мг, 2,01 ммоль, 1 экв.), 4-хлоранилина (300 мг, 2,35 ммоль, 1,17 экв.), K₂CO₃ (280 мг, 2,03 ммоль, 1,01 экв.), Pd₂(dba)₃ (190 мг, 207,49 мкмоль, 1,03e-1 экв.) и Xantphos (190 мг, 328,37 мкмоль, 1,64e-1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) барботировали с N₂ в течение 2 минут и герметизировали. Смесь облучали под воздействием микроволнового излучения при 110°C в течение 30 минут. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 1/1, R_f = 0,24) показала, что исходное вещество было почти израсходовано. Реакционную смесь разбавляли Н₂О (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 8/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, R_f = 0,24), в результате чего получали *N*-[3-(4-хлоранилино) -4-метил-фенил]проп-2-енамид (61,35 мг, 208,78 мкмоль, выход 10,4%, чистота 97,6%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹Н ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,48 (s, 1H), 7,26-7,18 (m, 3H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,95-6,91 (m, 2H), 6,40 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 6,20 (dd, J = 10,3, 16,9 Гц, 1H), 5,74 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 287,0 [M+H]⁺.

I-28



Стадия 1: 2-(4-хлорфенокси)-1-метил-3-нитробензол

[00468] К раствору 2-фтор-1-метил-3-нитробензола (500 мг, 3,22 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (3,15 г, 9,67 ммоль, 3 экв.) и 4-хлорфенол (414,36 мг, 3,22 ммоль, 316,31 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 100/1, R_f = 0,32), получая 2-(4-хлорфенокси)-1-метил-3-нитробензол (820 мг, 2,95 ммоль, выход 91,7%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,83 (dd, J = 1,1, 8,1 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 0,7, 7,7 Гц, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,82-6,76 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Стадия 2: 2-(4-хлорфенокси)-3-метиланилин

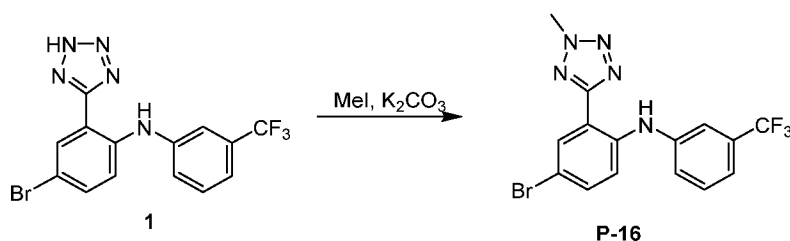
[00469] К раствору 2-(4-хлорфенокси)-1-метил-3-нитробензола (770 мг, 2,77 ммоль, 1 экв.) в EtOH (15 мл) и H₂O (7,5 мл) добавляли Fe (774,64 мг, 13,87 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (1,48 г, 27,74 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток. К остатку добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 200/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,50), получая 2-(4-хлорфенокси)-3-метиланилин (640 мг, 2,73 ммоль, выход 98,4%, чистота 99,7%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,27-7,21 (m, 2H), 6,92 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,83-6,78 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 1,1, 7,9 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 0,7, 7,6 Гц, 1H), 2,02 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 234,0, 236,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: N-[2-(4-хлорфенокси)-3-метил-фенил]проп-2-енамид

[00470] К раствору 2-(4-хлорфенокси)-3-метиланилина (300 мг, 1,28 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли DIEA (497,74 мг, 3,85 ммоль, 670,81 мкл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (232,38 мг, 2,57 ммоль, 209,35 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток,

который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 50%-65%, 14 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[2-(4-хлорфенокси)-3-метилфенил]проп-2-енамид (95,34 мг, 331,34 мкмоль, выход 25,8%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,79 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,28-7,13 (m, 4H), 6,79-6,74 (m, 2H), 6,37-6,20 (m, 2H), 5,67 (dd, *J* = 2,0, 9,8 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 288,0, 290,0 [M+H]⁺.

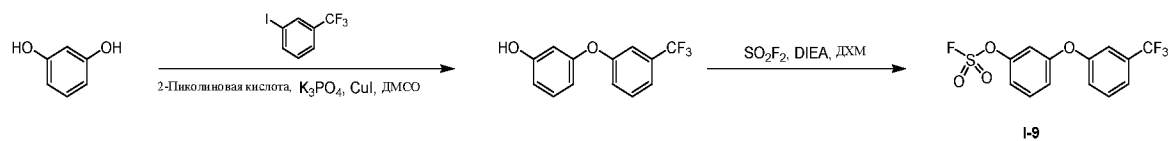
P-16



Стадия 1: 4-бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00471] К раствору 4-бром-2-(2H-тетразол-5-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (450 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в ACN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (291,41 мг, 2,11 ммоль, 2 экв.) и MeI (224,46 мг, 1,58 ммоль, 98,45 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, к которому добавляли H₂O (20 мл) и провели экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая 4-бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (230 мг, 573,79 мкмоль, выход 54,4%, чистота 99,3%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,69 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 4,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 399,4 [M+H]⁺.

I-9



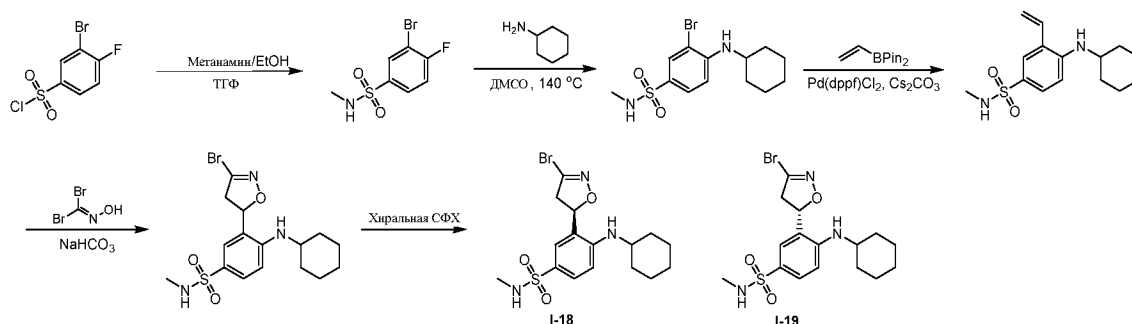
Стадия 1: 3-(3-(трифторметил)фенокси)фенол

[00472] К раствору 1-иод-3-(трифторметил)бензола (0,8 г, 2,94 ммоль, 423,28 мкл, 1 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли K_3PO_4 (1,25 г, 5,88 ммоль, 2,0 экв.) и бензол-1,3-диол (340,04 мг, 3,09 ммоль, 515,21 мкл, 1,05 экв.), CuI (28,01 мг, 147,06 мкмоль, 0,05 экв.) и 2-пиколиновую кислоту (36,21 мг, 294,11 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,2) показала, что реакция была завершена. Добавляли воду (20 мл), смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный материал, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,2), получая 3-[3-(трифторметил)фенокси]фенол (500 мг, 1,77 ммоль, выход 60,2%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,42 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,15 (m, 3H), 6,62-6,56 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,99 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 296,1 $[M+MeCN+H]^+$.

Стадия 2: 1-(3-фторсульфонилокси)фенокси-3-(трифторметил)бензол

[00473] К раствору 3-[3-(трифторметил)фенокси]фенола (300 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (273,99 мг, 2,12 ммоль, 369,26 мкл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в сульфурилфториде (30 psi (примерно 207 кПа)) при 20 °С в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 100/1, R_f = 0,3) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (10 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая неочищенный материал, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc 100/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 100/1, R_f = 0,3), получая 1-(3-фторсульфонилокси)фенокси-3-(трифторметил)бензол (79,86 мг, 236,31 мкмоль, выход 22,3%, чистота 99,5%) в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,54-7,45 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 334,87 $[M-H]^-$.

I-18 и I-19



Стадия 1: 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид

[00474] К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида (1,5 г, 5,48 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли метанамин/ЕтОН (1,03 г, 10,97 ммоль, 1,5 мл, чистота 33%, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 5 мин. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,35$) показала, что исходное вещество осталось и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,35$), получая 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамид (1,3 г, 4,61 ммоль, выход 84,0%, чистота 95,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,10 (dd, $J = 2,3, 6,3$ Гц, 1H), 7,83-7,80 (m, 8,7 Гц, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 4,48 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 2,70 (d, $J = 5,3$ Гц, 3H).

Стадия 2: 3-бром-4-(циклогексиламино)-N-метилбензолсульфонамид

[00475] К перемешиваемому раствору 3-бром-4-фтор-N-метилбензолсульфонамида (500 мг, 1,77 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (15 мл) добавляли циклогексанамиин (439,27 мг, 4,43 ммоль, 506,94 мкл, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 140 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), проводили экстракцию с помощью ЕтОАс (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,45$), получая 3-бром-4-(циклогексиламино)-N-метилбензолсульфонамид (600 мг, 1,64 ммоль, выход 92,6%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,90 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,0, 8,7$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 4,77 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,18 (q, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,44-3,33 (m, 1H), 2,65 (d, $J = 5,5$ Гц, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,80 (td, $J = 3,9, 13,3$ Гц, 2H), 1,68 (td, $J = 3,8, 12,7$ Гц, 1H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 3H); ЭР-ЖХМС

m/z 347,0, 348,9 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(Циклогексиламино)-*N*-метил-3-винилбензолсульфонамид

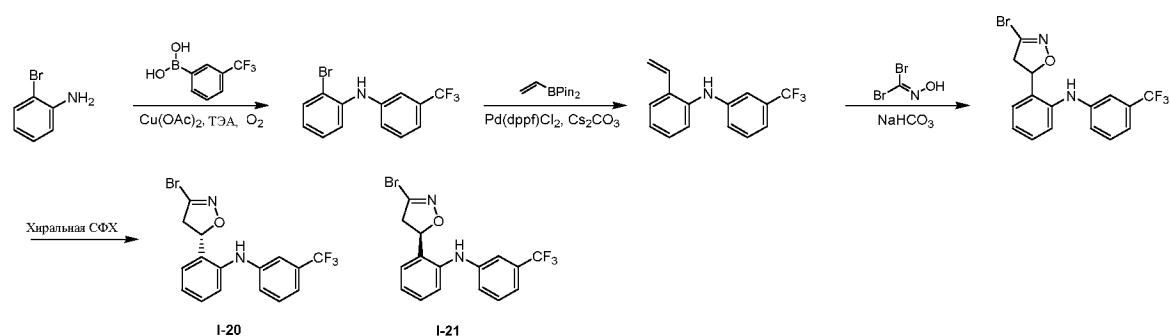
[00476] К перемешиваемому раствору 3-бром-4-(циклогексиламино)-*N*-метилбензолсульфонамида (550 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (278,07 мг, 1,81 ммоль, 306,25 мкл, 1,2 экв.) в воде (3 мл) и 1,4-диоксане (9 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,47 г, 4,51 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (110,09 мг, 150,46 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь продували N₂ в течение 3 мин, затем перемешивали при 100 °С в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,40), получая 4-(циклогексиламино)-*N*-метил-3-винилбензолсульфонамид (450 мг, 1,50 ммоль, выход 99,5%, чистота 97,9%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,66 (t, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 6,67-6,59 (m, 2H), 5,71-5,63 (m, 1H), 5,46-5,40 (m, 1H), 4,27-4,15 (m, 2H), 3,37 (d, *J* = 3,4 Гц, 1H), 2,64 (dd, *J* = 3,3, 5,5 Гц, 3H), 2,09-2,05 (m, 2H), 1,78 (dd, *J* = 3,3, 13,3 Гц, 2H), 1,68 (dd, *J* = 3,5, 9,2 Гц, 1H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,29-1,26 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 295,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: 3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-4-(циклогексиламино)-*N*-метилбензолсульфонамид и 3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-4-(циклогексиламино)-*N*-метилбензолсульфонамид

[00477] К перемешиваемому раствору 4-(циклогексиламино)-*N*-метил-3-винилбензолсульфонамида (440 мг, 1,46 ммоль, 1 экв.) и оксима дибромметанона (445,15 мг, 2,19 ммоль, 1,5 экв.) в EtOAc (30 мл) добавляли NaHCO₃ (1,23 г, 14,63 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой (30 мл x 2). Органический слой концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,50), с получением остатка, который отделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм *30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 40%-40%, мин), с последующей лиофилизацией, получая 3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-4-(циклогексиламино)-*N*-метилбензолсульфонамид (104,74 мг, 246,04 мкмоль, выход 16,8%, чистота 97,8%, СФХ: R = 5,614 мин, ЭИ = 99,9%, [α]^{24,0}_D = +63,6, MeOH, c = 0,107 г/100 мл) в виде твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm

7,70 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,67 (t, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,20 (q, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,61-3,34 (m, 3H), 2,64 (d, $J = 5,4$ Гц, 3H), 2,01 (s, 2H), 1,75 (dd, $J = 4,3, 8,9$ Гц, 2H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,36-1,26 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 416,0, 418,0 $[M+H]^+$ и 3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-4-(циклогексиламино)-*N*-метилбензолсульфонамид (99,78 мг, 236,55 мкмоль, выход 16,2%, чистота 98,7%, СФХ: $R_t = 5,904$ мин, ЭИ = 98,1%, $[\alpha]^{24,0}_D = -69,4$, MeOH, $c = 0,098$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,70 (dd, $J = 2,1, 8,7$ Гц, 1H), 7,55 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 5,67 (t, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4,66 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,19 (q, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,57-3,38 (m, 3H), 2,64 (d, $J = 5,6$ Гц, 3H), 2,01 (с), 1,75 (dd, $J = 4,2, 8,8$ Гц, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 416,0, 417,9 $[M+H]^+$.

I-20 и I-21



Стадия 1: 2-Бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00478] К смеси 2-броманилина (2 г, 11,63 ммоль, 1 экв.), [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (2,21 г, 11,63 ммоль, 1 экв.) и $Cu(OAc)_2$ (2,11 г, 11,63 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (2,25 г, 17,44 ммоль, 3,04 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере O_2 при 20 °С в течение 17 ч. ТСХ (ПЭ/ЭА = 3/1, $R_f = 0,5$) показала, что исходное вещество исчезло. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1), получая 2-бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (2,4 г, 6,07 ммоль, выход 52,2%, чистота 80,0%) в виде масла светло-желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,55 (dd, $J = 1,5, 7,8$ Гц, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,29-7,21 (m, 4H), 6,86-6,78 (m, 1H), 6,13 (br s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 316,0, 318,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *N*-[3-(Трифторметил)фенил]-2-винил-анилин

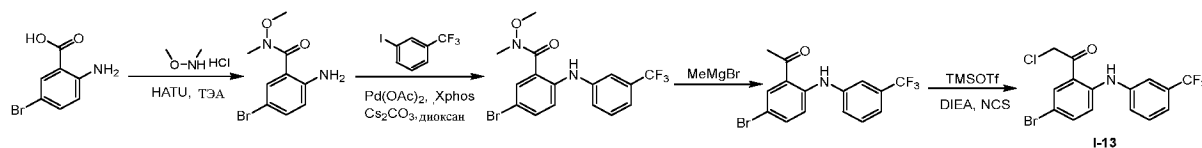
[00479] К смеси 2-бром- *N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (2,2 г, 5,57 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,29 г, 8,35 ммоль, 1,42 мл, 1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (203,69 мг, 278,38 мкмоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2 М, 5,57 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 0,5 ч при обработке микроволновым излучением. ТСХ (ПЭ/ЭА = 10/1, R_f = 0,6) показала, что исходное вещество исчезло. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (чистый ПЭ), получая *N*-[3-(трифторметил)фенил]-2-виниланилин (570 мг, 1,95 ммоль, выход 35,0%, чистота 90,0%) в виде масла светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,54 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,16-7,07 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,86 (dd, *J* = 11,0, 17,6 Гц, 1H), 5,72 (dd, *J* = 1,4, 17,4 Гц, 1H), 5,64 (br s, 1H), 5,33 (dd, *J* = 1,4, 11,2 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 264,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-[(5*R*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин и 2-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00480] К смеси *N*-[3-(трифторметил)фенил]-2-винил-анилина (500,19 мг, 1,71 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли дибромметанона оксим (416,21 мг, 2,05 ммоль, 1,2 экв.) и NaHCO₃ (287,19 мг, 3,42 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) показала, что реагент 1 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный материал, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ(ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS(250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 20%-20%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1

концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 2-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (28,52 мг, 74,04 мкмоль, выход 4,3%, чистота 100,0%, СФХ: $R_f = 2,28$, ЭИ = 99,9%, $[\alpha]^{24,2}_D = -19,2$ (EtOH, $c = 0,104$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,48 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 7,45-7,18 (m, 4H), 7,00-6,95 (m, 3H), 5,88-5,83 (m, 1H), 3,63 (q, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,06 (q, $J = 8,8$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 384,9, 386,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 2-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (26,28 мг, 68,23 мкмоль, выход 4,0%, чистота 100,0%, СФХ: $R_f = 2,579$, ЭИ = 99,5% и $[\alpha]^{24,2}_D = 9,3$ (EtOH, $c = 0,108$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,46 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,32-7,18 (m, 4H), 7,00-6,95 (m, 3H), 5,88-5,83 (m, 1H), 3,65 (q, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,08 (q, $J = 12,0$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 384,9, 386,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-13



Стадия 1: 2-амино-5-бром-*N*-метокси-*N*-метилбензамид

[00481] К раствору 2-амино-5-бром-бензойной кислоты (3,5 г, 16,20 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли *N*-метоксиметанамин (4,74 г, 48,60 ммоль, 3 экв., HCl), НАТУ (7,39 г, 19,44 ммоль, 1,2 экв.) и ТЭА (4,92 г, 48,60 ммоль, 6,77 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,39$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (200 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/1), получая 2-амино-5-бром-*N*-метокси-*N*-метилбензамид (3,5 г, 12,89 ммоль, выход 79,5%, чистота 95,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,37 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,26 (dd, $J = 2,3, 9,0$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,32 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 258,9, 260,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-Бром-*N*-метокси-*N*-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамид

[00482] Смесь 2-амино-5-бром-*N*-метокси-*N*-метилбензамида (3,5 г, 12,89 ммоль, 1 экв.), 1-иод-3-(трифторметил)бензола (5,26 г, 19,33 ммоль, 2,78 мл, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (8,40 г, 25,77 ммоль, 2 экв.), XPhos (614,35 мг, 1,29 ммоль, 0,1 экв.) и Pd(OAc)₂ (144,66 мг, 644,35 мкмоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ 3 раза, и полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (300 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ:ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60), получая 5-бром-*N*-метокси-*N*-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамид (1 г, 2,29 ммоль, выход 17,8%, чистота 92,3%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 402,9, 404,9 [M+H]⁺.

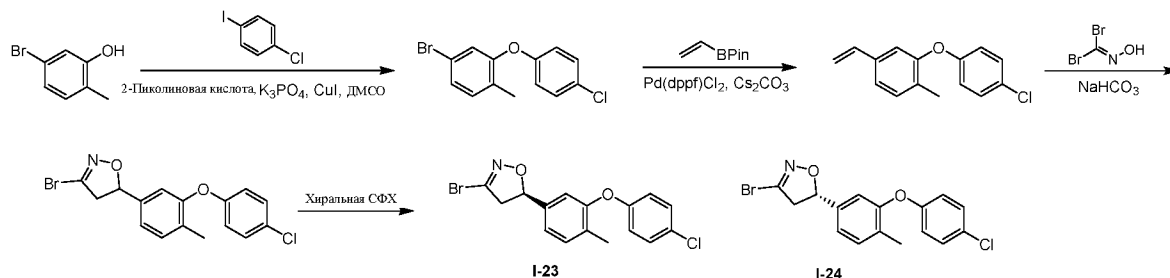
Стадия 3: 1-[5-Бром-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]этанон

[00483] К раствору 5-бром-*N*-метокси-*N*-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамида (700 мг, 1,60 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 4,27 мл, 8 экв.) при -70 °С в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 1 ч смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,85) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 20/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,85), получая 1-[5-бром-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]этанон (450 мг, 1,26 ммоль, выход 78,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,06 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,57-7,45 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 357,9, 359,9 [M+H]⁺.

Стадия 4: 1-[5-Бром-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]-2-хлорэтанон

[00484] К раствору 1-[5-бром-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]этанона (300 мг, 837,63 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям DIEA (324,77 мг, 2,51 ммоль, 437,70 мкл, 3 экв.) и TMSOTf (558,52 мг, 2,51 ммоль, 454,08 мкл, 3 экв.) при 0 °С. После добавления смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 часов и затем добавляли NCS (167,77 мг, 1,26 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,78) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 25/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,78), получая 1-[5-бром-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]-2-хлорэтанон (180 мг, 443,78 мкмоль, выход 52,9%, чистота 96,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,05 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,62-7,47 (m, 4H), 7,42 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H); ЭР-ЖХМ m/z 391,9, 393,9, 395,9 [M+H]⁺.

I-23 и I-24



Стадия 1: 4-Бром-2-(4-хлорфенокси)-1-метилбензол

[00485] К раствору 1-хлор-4-йодбензола (6 г, 25,16 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (100 мл) добавляли K₃PO₄ (10,68 г, 50,32 ммоль, 2,0 экв.) и 5-бром-2-метилфенол (5,18 г, 27,68 ммоль, 1,1 экв.), CuI (239,61 мг, 1,26 ммоль, 0,05 экв.) и 2-пиколиновую кислоту (309,77 мг, 2,52 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 100/1, R_f = 0,5) показала, что реакция была завершена. К смеси добавляли воду (100 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный материал, который очищали с помощью флэш-

хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 100/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 100/1, R_f = 0,6), получая 4-бром-2-(4-хлорфенокси)-1-метилбензол (7 г, 21,17 ммоль, выход 84,1%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,29-7,28 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,21-6,98 (m, 1H), 6,99-6,88 (m, 2H), 2,18 (s, 3H).

Стадия 2: 2-(4-хлорфенокси)-1-метил-4-винилбензол

[00486] К смеси 4-бром-2-(4-хлорфенокси)-1-метилбензола (3 г, 9,07 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1,68 г, 10,89 ммоль, 1,85 мл, 1,2 экв.), циклопентил(дифенил)фосфан;дихлорпалладий;железо (663,90 мг, 907,34 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (5,91 г, 18,15 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 100 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H_2O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5), получая 2-(4-хлорфенокси)-1-метил-4-винилбензол (1,5 г, 5,52 ммоль, выход 60,8%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,31-7,24 (m, 3H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,97-6,88 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 5,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,17 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H).

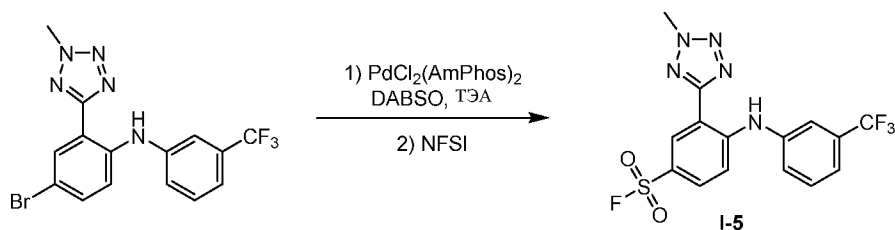
Стадия 3: (R)-3-Бром-5-(3-(4-хлорфенокси)-4-метилфенил)-4,5-дигидроизоксазол и (S)-3-бром-5-(3-(4-хлорфенокси)-4-метилфенил)-4,5-дигидроизоксазол

[00487] К смеси 2-(4-хлорфенокси)-1-метил-4-винилбензола (500 мг, 1,84 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO_3 (1,54 г, 18,40 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (447,86 мг, 2,21 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) показала, что реагент 1 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный материал, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f

= 0,5). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS-H (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 25%-25%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[3-(4-хлорфенокси)-4-метилфенил]-4,5-дигидроизоксазол (25,1 мг, 65,79 мкмоль, выход 3,6%, чистота 96,1%, СФХ: R_t = 2,674, ЭИ = 98,0%, [α]^{24,2D} = 145 (MeOH, c = 0,04 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,34-7,32 (m, 3H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 3H), 5,65-5,60 (m, 1H), 3,63 (q, J = 11,8 Гц, 1H), 3,17 (q, J = 9,8 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 365,9, 367,9 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[3-(4-хлорфенокси)-4-метилфенил]-4,5-дигидроизоксазол (23,28 мг, 62,35 мкмоль, выход 3,4%, чистота 98,2%, СФХ: R_t = 2,674, ЭИ = 98,6%, [α]^{24,2D} = -185 (MeOH, c = 0,04 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,32-7,29 (m, 3H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 3H), 5,64-5,59 (m, 1H), 3,62 (q, J = 11,8 Гц, 1H), 3,16 (q, J = 9,8 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 365,9, 367,9 [M+H]⁺.

[00488]

I-5



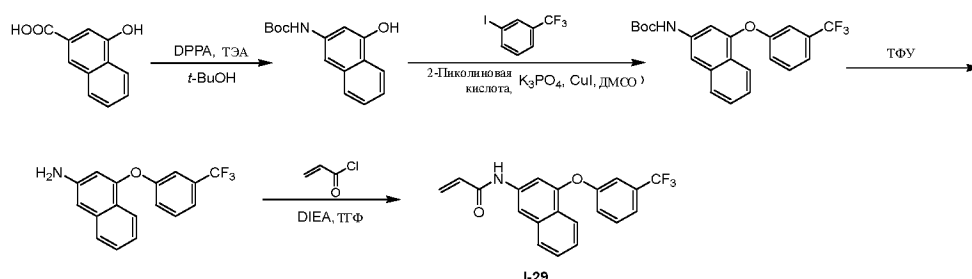
Стадия 1: 3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-

(трифторметил)анилино]бензолсульфонилфторид

[00489] К раствору 4-бром-2-(2-метилтетразол-5-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (60 мг, 135,62 мкмоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (4 мл) добавляли 1,4-дизониабицикло[2.2.2]октан-1,4-дисульфидат (97,77 мг, 406,85 мкмоль, 3 экв.), 4-ди-*трет*-бутилфосфанил-*N,N*-диметиланилин; дихлорпалладий (28,81 мг, 40,69 мкмоль, 28,81 мкл, 0,3 экв.), *N*-циклогексил-*N*-метилциклогексанамин (158,95 мг, 813,70 мкмоль, 172,59 мкл, 6 экв.) и перемешивали при 110 °С с обработкой микроволновым излучением (5 бар) в

течение 1 ч в атмосфере N_2 . К смеси добавляли NFSI (256,59 мг, 813,70 мкмоль, 6,00 экв.) и перемешивали при 25 °С в течение 11 ч. Реакцию проводили 4 раза параллельно. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4:1, R_f = 0,35) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и были обнаружены два основных новых пятна. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H_2O (15 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (10 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,35), а затем с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 8/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,35), получая 3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонилфторид (48,29 мг, 120,32 мкмоль, выход 22,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 9,53 (s, 1H), 8,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,01 (dd, J = 2,4, 9,1 Гц, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 7,71-7,67 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,51 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 402,0 $[M+H]^+$, 443,1 $[M+ACN+H]^+$.

I-29



Стадия 1: *трет-бутил-N*- (4-гидрокси-2-нафтил)карбамат

[00490] К раствору 4-гидрокси-2-нафталин-1-карбоновой кислоты (2 г, 10,63 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли DPPA (3,51 г, 12,75 ммоль, 2,76 мл, 1,2 экв.), *t*-BuOH (3,94 г, 53,14 ммоль, 5,08 мл, 5 экв.) и ТЭА (2,15 г, 21,26 ммоль, 2,96 мл, 2 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водн. $NaHCO_3$ (100 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,72), получая *трет*-бутил-*N*-(4-гидрокси-2-нафтил)карбамат (1,0 г, 2,31 ммоль, выход 21,7%, чистота 60,0%) в виде твердого вещества

коричневого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,07 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,33 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,59 (br s, 1H), 1,55 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 260,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: трет-бутил-N-[4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-нафтил]карбамат

[00491] Смесь трет-бутил-N-(4-гидрокси-2-нафтил)карбамата (700 мг, 1,62 ммоль, 1 экв.), 1-иод-3-(трифторметил)бензола (352,46 мг, 1,30 ммоль, 186,49 мкл, 0,8 экв.), 2-пиколиновой кислоты (19,94 мг, 161,97 мкмоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (687,65 мг, 3,24 ммоль, 2 экв.) и CuI (15,42 мг, 80,99 мкмоль, 0,05 экв.) в ДМСО (30 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 5/1, $R_f = 0,72$), получая трет-бутил-N-[4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-нафтил]карбамат (150 мг, 167,33 мкмоль, выход 10,3%, чистота 45,0%) в виде коричневого масла. ЭР-ЖХМС m/z 404,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 4-[3-(Трифторметил)фенокси]нафталин-2-амин

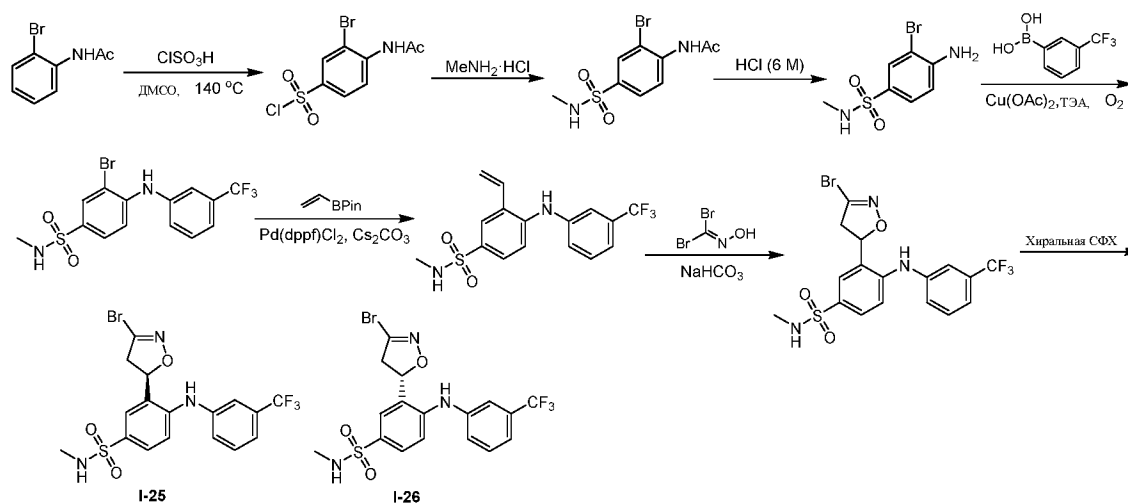
[00492] К раствору трет-бутил-N-[4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-нафтил]карбамата (150 мг, 173,28 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (2,31 г, 20,26 ммоль, 1,5 мл, 116,92 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 4-[3-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-амин (78 мг, 117,76 мкмоль, выход 67,9%, чистота 63,0%, ТФУ) в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, ЭР-ЖХМС m/z 304,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: N-[4-[3-(Трифторметил)фенокси]-2-нафтил]проп-2-енамид

[00493] К раствору 4-[3-(трифторметил)фенокси]нафталин-2-амин (78 мг, 117,76 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и ТЭА (119,16 мг, 1,18 ммоль, 163,90 мкл, 10 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (21,32 мг, 235,51 мкмоль, 19,20 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)- ACN]; В%: 53%-83%, 10 мин),

и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-нафтил]проп-2-енамид (19,39 мг, 54,26 мкмоль, выход 46,0%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,71-7,64 (m, 1H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,47-6,36 (m, 1H), 6,32-6,23 (m, 1H), 5,83-5,73 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 358,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-25 и I-26



Стадия 1: 4-ацетидамо-3-бромбензолсульфонилхлорид

[00494] Хлорсульфоновою кислоту (13,470 г, 115,60 ммоль, 7,70 мл, 4,95 экв.) добавляли к *N*-(2-бромфенил)ацетамиду (5,5 г, 23,36 ммоль, 1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,5$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления ледяной воды (50 мл) при 0 °С, затем разбавляли H_2O (20 мл) и экстрагировали ЕтОАс (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-ацетидамо-3-бромбензолсульфонилхлорид (4,5 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 2: *N*-(2-бром-4-(*N*-метилсульфамоил)фенил)ацетамид

[00495] К раствору 4-ацетидамо-3-бромбензолсульфонилхлорида (4,5 г, 14,40 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$ (2,71 г, 28,79 ммоль, 14,40 мл, чистота 33%, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3:1, $R_f =$

0,1) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (20 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая *N*-[2-бром-4-(метилсульфамоил)фенил]ацетамид (3,3 г, 9,67 ммоль, выход 67,2%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,66 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 2,0, 8,5 Гц, 1H), 7,55 (q, *J* = 4,9 Гц, 1H), 2,44 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 2,15 (s, 3H).

Стадия 3: 4-амино-3-бром-*N*-метилбензолсульфонамид

[00496] К раствору *N*-[2-бром-4-(метилсульфамоил)фенил]ацетамида (3,0 г, 8,79 ммоль, 1 экв.) в HCl (20 мл) добавляли H₂O (20 мл). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3:1, R_f = 0,1) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (20 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 4-амино-3-бром-*N*-метилбензолсульфонамид (2,5 г, 8,49 ммоль, выход 96,6%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,68 (d, *J* = 4,9 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,8, 8,5 Гц, 1H), 7,12 (q, *J* = 4,9 Гц, 1H), 6,86 (q, *J* = 8,5 Гц, 1H), 6,15 (s, 2H), 2,36 (d, *J* = 5,0 Гц, 3H).

Стадия 4: 3-бром-*N*-метил-4-((3-(трифторметил)фенил)амино)бензолсульфонамид

[00497] К смеси 4-амино-3-бром-*N*-метилбензолсульфонамида (2,5 г, 8,49 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли [3-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (2,42 г, 12,73 ммоль, 1,5 экв.) и Cu(OAc)₂ (1,85 г, 10,18 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (3,29 г, 25,46 ммоль, 4,43 мл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в O₂ (30 psi (примерно 207 кПа)) при 20 °C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,3) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали и разбавляли водой (20 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 20/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,3), получая 3-бром-*N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (1,5 г, 3,30 ммоль, выход 38,9%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц,

CD₃OD) δ ppm 7,96 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 2,52 (q, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,51 (q, $J = 2,4$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 408,9, 410,9 [M+H]⁺.

Стадия 4: *N*-Метил-4-((3-(трифторметил)фенил)амино)-3-винилбензолсульфонамид

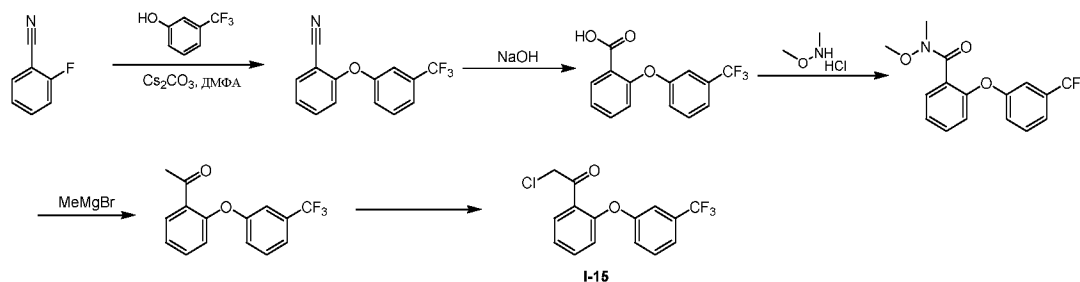
[00498] К раствору 3-бром-*N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамида (400 мг, 918,82 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (598,74 мг, 1,84 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (67,23 мг, 91,88 мкмоль, 0,1 экв.), 4,4,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (141,51 мг, 918,82 мкмоль, 155,85 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,5) показала, что реакция была завершена. К смеси добавляли воду (20 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,5), получая *N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]-3-винилбензолсульфонамид (300 мг, 673,47 мкмоль, выход 73,3%, чистота 80,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,61-7,43 (m, 6H), 7,20-7,19 (m, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 5,80 (d, $J = 20,0$ Гц, 1H), 5,53 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,16 (q, $J = 4,0$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 357,0 [M+H]⁺.

Стадия 5: (*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-*N*-метил-4-((3-(трифторметил)фенил)амино)бензолсульфонамид и (*S*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-*N*-метил-4-((3-(трифторметил)фенил)амино)бензолсульфонамид

[00499] К смеси *N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]-3-винилбензолсульфонамида (250 мг, 631,38 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (530,42 мг, 6,31 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (153,68 мг, 757,66 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,2). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая остаток,

который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O EtOH]; В%: 40%-40%), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (13,15 мг, 27,49 мкмоль, выход 4,4%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 3,304, ЭИ = 100%, [α]^{24,2}_D = +10 (MeOH, c = 0,02 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,87 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,00 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,75 (q, J = 4,0 Гц, 1H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,53 (d, J = 4,2 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 478,0, 480,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (14,20 мг, 29,69 мкмоль, выход 4,7%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 3,553, ЭИ = 100%, [α]^{24,2}_D = -50 (MeOH, c = 0,02 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,88 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51-7,48 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,30 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,01 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,77 (q, J = 4,0 Гц, 1H), 3,24-3,17 (m, 1H), 2,54 (d, J = 4,2 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 478,0, 480,0 [M+H]⁺.

I-15



Стадия 1: 2-(3-(трифторметил)фенокси)бензонитрил

[00500] К раствору 2-фторбензонитрила (1 г, 8,26 ммоль, 877,19 мкл, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли K₂CO₃ (2,28 г, 16,51 ммоль, 2 экв.) и 3-(трифторметил)фенол (1,61 г, 9,91 ммоль, 1,19 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 100/1, R_f = 0,2) показала, что реакция была завершена. Добавляли воду (20 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 100/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,2$), получая 2-[3-(трифторметил)фенокси]бензонитрил (1 г, 3,42 ммоль, выход 41,4%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,81-7,79 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,38-7,32 (m, 3H), 7,05-7,03 (m, 1H).

Стадия 2: 2-(3-(трифторметил)фенокси)бензойная кислота

[00501] К раствору 2-[3-(трифторметил)фенокси]бензонитрила (1 г, 3,42 ммоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) добавляли NaOH (1,03 г, 25,64 ммоль, 7,5 экв.) и H_2O (5 мл). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 100/1, $R_f = 0,1$) показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H_2O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[3-(трифторметил)фенокси]бензойную кислоту (1 г, 3,19 ммоль, выход 93,3%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 10,05 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,56-7,43 (m, 5H), 7,28-7,17 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 283,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: N-Метокси-N-метил-2-(3-(трифторметил)фенокси)бензамид

[00502] К раствору 2-[3-(трифторметил)фенокси]бензойной кислоты (500 мг, 1,59 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли NATU (727,55 мг, 1,91 ммоль, 1,2 экв.) и N-метоксиметанамин; гидрохлорид (186,64 мг, 1,91 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (618,25 мг, 4,78 ммоль, 833,22 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 20 °C в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,3$) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (10 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,3$), получая N-метокси-N-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензамид (250 мг, 691,71 мкмоль, выход 43,4%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,43-7,38 (m, 4H), 7,34-7,23 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 326,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

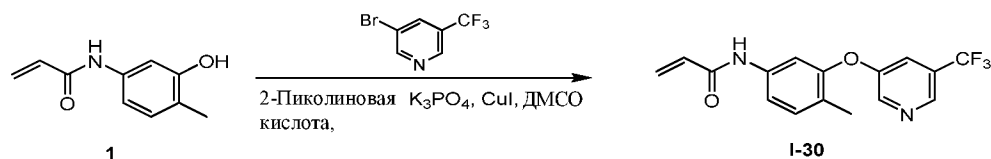
Стадия 4: 1-(2-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-он

[00503] К смеси *N*-метокси-*N*-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензида (200 мг, 553,37 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 1,84 мл, 10 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,4) показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (20 мл) при 0 °С. Смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ(ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,4), получая 1-[2-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]этанон (90 мг, 289,04 мкмоль, выход 52,2%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,85-7,83 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,30-7,25 (m, 2H), 7,23 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,59 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 280,9 [M+H]⁺.

Стадия 5: 2-Хлор-1-(2-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-он

[00504] К смеси 1-[2-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]этанола (90 мг, 289,04 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли сульфурилхлорид (58,52 мг, 433,55 мкмоль, 43,35 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С. Смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм* 4 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%HCl) -ACN]; В%: 64%-84%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 2-хлор-1-(2-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)этан-1-он (15,56 мг, 51,75 мкмоль, выход 17,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,96 (d, J = 24,0 Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 6,89-6,88 (m, 1H), 4,77 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 314,9, 316,9 [M+H]⁺.

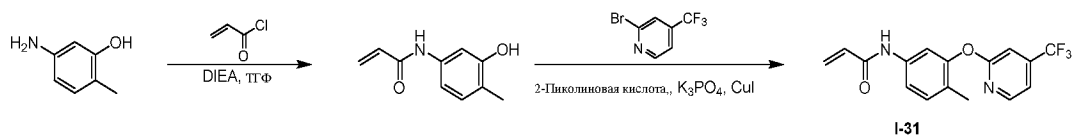
I-30



Стадия 1: *N*-[4-метил-3-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]окси]фенил]проп-2-енамид

[00505] К перемешиваемому раствору *N*-(3-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-енамида (100 мг, 536,12 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли K_3PO_4 (227,60 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.), CuI (5,11 мг, 26,81 мкмоль, 0,05 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (6,60 мг, 53,61 мкмоль, 0,1 экв.) и 3-бром-5-(трифторметил)пиридин (109,04 мг, 482,51 мкмоль, 0,9 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 120 °С в течение 12 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода(0,04% NH_3H_2O +10мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 41%-56%, 14 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[4-метил-3-[[5-(трифторметил)-3-пиридил]окси]фенил]проп-2-енамид (15,97 мг, 49,01 мкмоль, выход 9,1%, чистота 98,9%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,22 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,41-6,32 (m, 1H), 6,26-6,17 (m, 1H), 5,74 (dd, $J = 1,9, 10,1$ Гц, 1H), 2,15 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 322,9 $[M+H]^+$.

I-31



Стадия 1: *N*-(3-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-енамид

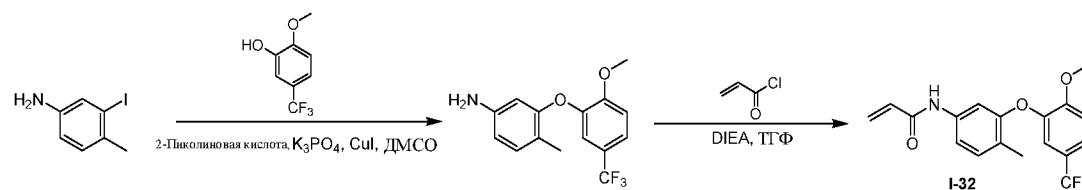
[00506] К раствору 5-амино-2-метилфенола (480 мг, 3,90 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли DIEA (1,51 г, 11,69 ммоль, 2,04 экв.) и проп-2-еноилхлорид (352,77 мг, 3,90 ммоль, 317,81 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 200/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,35$), получая *N*-(3-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-енамид (560 мг, 3,00 ммоль, выход 77,0%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,26 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J = 2,2, 8,0$ Гц, 1H),

6,46-6,35 (m, 1H), 6,35-6,29 (m, 1H), 5,73 (dd, $J = 2,0, 9,8$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 178,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *N*-[4-метил-3-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]окси]фенил]проп-2-енамид

[00507] К перемешиваемому раствору *N*-(3-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-енамида (100 мг, 536,12 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли 2-бром-4-(трифторметил)пиридин (109,04 мг, 482,51 мкмоль, 0,9 экв.), K_3PO_4 (227,60 мг, 1,07 ммоль, 2 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (6,60 мг, 53,61 мкмоль, 0,1 экв.) и CuI (5,11 мг, 26,81 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в микроволновой печи (3 бар) в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью $EtOAc$ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; $V\%$: 43%-73%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[4-(трифторметил)-2-пиридил]окси] фенил] проп-2-енамид (50 мг, 154,52 мкмоль, выход 27,3%, чистота 99,6%) в виде твердого вещества коричневого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 10,18 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Гц, 1H), 7,25 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,44-6,31 (m, 1H), 6,26-6,10 (m, 1H), 5,76-5,66 (m, 1H), 2,01 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 323,0 $[M+H]^+$.

I-32



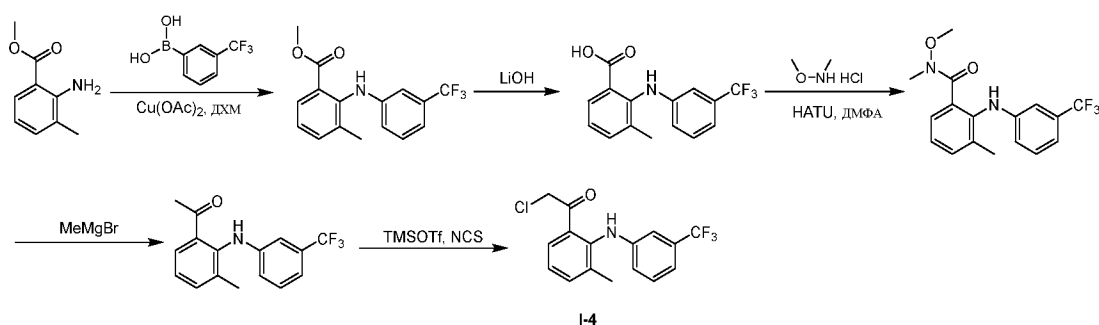
Стадия 1: 3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенокси]-4-метиланилин

[00508] К перемешиваемому раствору 3-йод-4-метиланилина (200 мг, 858,19 мкмоль, 1 экв.) в $DMCO$ (5 мл) добавляли K_3PO_4 (364,34 мг, 1,72 ммоль, 2 экв.), CuI (8,17 мг, 42,91 мкмоль, 0,05 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (10,57 мг, 85,82 мкмоль, 0,1 экв.) и 2-метокси-5-(трифторметил)фенол (164,89 мг, 858,19 мкмоль, 1 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли $EtOAc$ (50 мл), затем промывали насыщенным раствором $NaCl$ (30 мл x 2). Водную фазу

подвергали экстракции EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая 3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенокси]-4-метиланилин (110 мг, 360,41 мкмоль, выход 42,0%, чистота 97,4%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,47 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,28 (dd, *J* = 2,0, 8,1 Гц, 1H), 5,96 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 298,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-[3-[2-Метокси-5-(трифторметил)фенокси]-4-метилфенил]проп-2-енамид [00509] К перемешиваемому раствору 3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенокси]-4-метиланилина (110 мг, 360,41 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли DIEA (139,74 мг, 1,08 ммоль, 188,33 мкл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (65,24 мг, 720,82 мкмоль, 58,78 мкл, 2 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart 30*150мм* 7мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 57%-77%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[3-[2-метокси-5-(трифторметил)фенокси]-4-метилфенил]проп-2-енамид (65,11 мг, 185,33 мкмоль, выход 51,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,06 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,04 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,39-6,27 (m, 1H), 6,22-6,14 (m, 1H), 5,74-5,66 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 352,0 [M+H]⁺.

I-4



Стадия 1: Метил 3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензоат

[00510] К смеси метил-2-амино-3-метил-бензоата (3,91 г, 23,69 ммоль, 1,5 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (3 г, 15,80 ммоль, 1,41 мл, 1 экв.) в ДХМ (50 мл)

добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (3,44 г, 18,95 ммоль, 1,2 экв.) и ДИЭА (4,08 г, 31,59 ммоль, 5,50 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере кислорода (15 psi) при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,60) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,60), получая метил-3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензоат (1,4 г, 4,07 ммоль, выход 25,8%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ppm 8,27 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 2,0, 8,1 Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 310,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензойная кислота

[00511] К смеси метил-3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензоата (1,4 г, 4,07 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл), H_2O (5 мл) и ACN (5 мл) добавляли LiOH (487,82 мг, 20,37 ммоль, 5 экв.) и перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,4) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H_2O (20 мл), подкисляли 1 н. HCl (20 мл, доводили pH до 5) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензойную кислоту (1,3 г, 3,96 ммоль, выход 97,3%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ppm 12,96 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,50 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,34 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,09 (s, 3H).

Стадия 3: *N*-Метокси-*N*,3-диметил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамид

[00512] К смеси 3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензойной кислоты (1,3 г, 3,96 ммоль, 1 экв.) и *N*-метоксиметанамина (773,07 мг, 7,93 ммоль, 2 экв., HCl) в ДХМ (20 мл) добавляли NATU (1,81 г, 4,76 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (1,54 г, 11,89 ммоль, 2,07 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,5) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H_2O (40 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3).

Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,5$), получая *N*-метокси-*N*,3-диметил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамид (1,4 г, 3,31 ммоль, выход 83,5%, чистота 80,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,82 (br s, 1H), 7,38 (t, $J = 4,5$ Гц, 1H), 7,29-7,21 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,04 (br s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Стадия 4: 1-[3-Метил-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]этанон

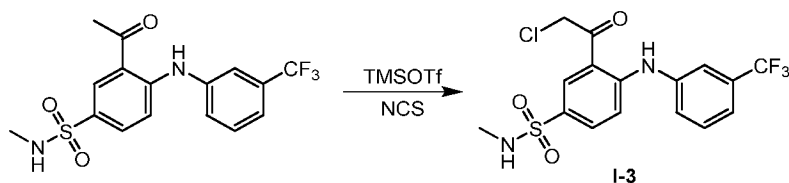
[00513] К раствору *N*-метокси-*N*,3-диметил-2-[3-(трифторметил)анилино]бензамида (1,4 г, 3,31 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли MeMgBr (3 М, 11,03 мл, 10 экв.) в атмосфере N_2 при -78°C и перемешивали в атмосфере N_2 при 25°C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3:1, $R_f = 0,60$) показала, что исходное вещество оставалось и было обнаружено одно основное новое пятно. Затем к полученной смеси добавляли MeMgBr (3 М, 7,72 мл, 7 экв.) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 12 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,60$) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. В смесь добавляли насыщенный NH_4Cl (300 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,60$), получая 1-[3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]этанон (450 мг, 1,38 ммоль, выход 41,7%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,52 (s, 1H), 7,56 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,00 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,11 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 294,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: 2-Хлор-1-[3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]этанон

[00514] К раствору 1-[3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]этанола (160 мг, 490,99 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли DIEA (380,74 мг, 2,95 ммоль, 513,13 мкл, 6 экв.) и TMSOTf (654,76 мг, 2,95 ммоль, 532,33 мкл, 6 экв.) при 0°C и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Затем к смеси добавляли NCS (131,13 мг, 981,99 мкмоль, 2 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 10 часов. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,60$) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно.

Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60) и затем с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 56%-86%, 10 мин) и лиофилизировали, получая 2-хлор-1-[3-метил-2-[3-(трифторметил)анилино]фенил]этанон (16,87 мг, 51,48 мкмоль, выход 10,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,07 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 328,1, 330,1, 332,1 [M+H]⁺.

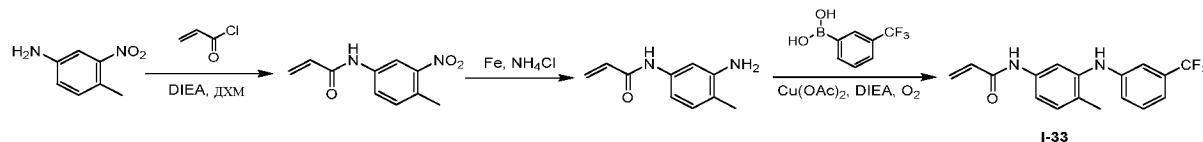
I-3



Стадия 1: 3-(2-хлорацетил)-N-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид [00515] К раствору 3-ацетил-N-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамида (200 мг, 530,67 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли DIEA (205,76 мг, 1,59 ммоль, 277,30 мкл, 3 экв.) и TMSOTf (353,84 мг, 1,59 ммоль, 287,67 мкл, 3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. NIS (179,09 мг, 796,00 мкмоль, 1,5 экв.) добавляли при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 8/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,55). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 43%-73%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая 3-(2-хлорацетил)-N-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (18,97 мг, 46,63 мкмоль, выход 8,8%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,83 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 2,0, 9,0 Гц, 1H), 7,60-7,51 (m, 3H), 7,47 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,40-4,33

(m, 1H), 2,71 (d, $J = 5,1$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 406,9 $[M+H]^+$.

I-33



Стадия 1: *N*-(4-метил-3-нитрофенил)проп-2-енамид

[00516] К раствору 4-метил-3-нитроанилина (2 г, 13,14 ммоль, 1 экв.) и DIEA (5,10 г, 39,43 ммоль, 6,87 мл, 3 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (1,31 г, 14,46 ммоль, 1,18 мл, 1,1 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 2/1, $R_f = 0,30$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили H_2O (50 мл) и проводили экстракцию ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *N*-(4-метил-3-нитрофенил)проп-2-енамид (2,68 г, 12,70 ммоль, выход 96,6%, чистота 97,7%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,21 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,52-6,46 (m, 1H), 6,33-6,23 (m, 1H), 5,83 (dd, $J = 1,0, 10,4$ Гц, 1H), 2,57 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 207,0 $[M+H]^+$.

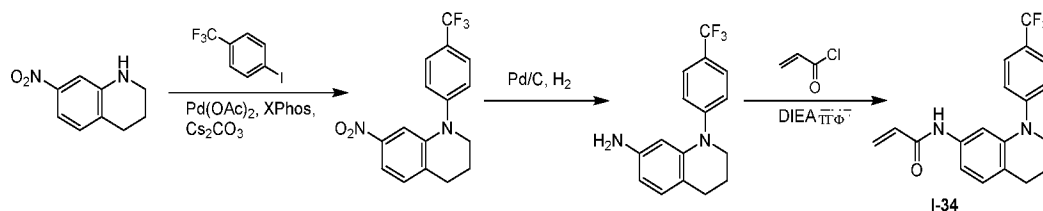
Стадия 2: *N*-(3-амино-4-метилфенил)проп-2-енамид

[00517] Смесь *N*-(4-метил-3-нитрофенил)проп-2-енамида (2,68 г, 12,70 ммоль, 1 экв.), Fe (7,09 г, 126,98 ммоль, 10 экв.) и NH_4Cl (6,79 г, 126,98 ммоль, 10 экв.) в ТГФ (20 мл), EtOH (20 мл) и H_2O (20 мл) перемешивали при 55 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,20$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *N*-(3-амино-4-метилфенил)проп-2-енамид (2,2 г, 11,86 ммоль, выход 93,4%, чистота 95,0%) в виде коричневого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,23 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,48-6,36 (m, 1H), 6,31-6,14 (m, 1H), 5,74 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Стадия 3: *N*-[4-метил-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид

[00518] Смесь *N*-(3-амино-4-метил-фенил)проп-2-енамида (1 г, 5,39 ммоль, 1 экв.), [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (2,05 г, 10,78 ммоль, 2 экв.), Cu(OAc)₂ (2,15 г, 11,86 ммоль, 2,2 экв.) и DIEA (2,09 г, 16,17 ммоль, 2,82 мл, 3 экв.) в ДХМ (20 мл) перемешивали в O₂ (15 psi) при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,52) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и фильтровали. Фильтрат подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,52), получая *N*-[4-метил-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид (850 мг, 2,65 ммоль, выход 49,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,52 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,14-7,08 (m, 3H), 6,41 (d, *J* = 16,6 Гц, 1H), 6,22 (dd, *J* = 10,4, 16,8 Гц, 1H), 5,80-5,68 (m, 1H), 5,55 (s, 1H), 2,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 321,0 [M+H]⁺.

I-34



Стадия 1: 7-Нитро-1-[4-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолин

[00519] К раствору 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (400 мг, 2,24 ммоль, 1 экв.) и 1-иод-4-(трифторметил)бензола (1,22 г, 4,49 ммоль, 660,11 мкл, 2 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (50,40 мг, 224,48 мкмоль, 0,1 экв.), XPhos (214,03 мг, 448,97 мкмоль, 0,2 экв.) и Cs₂CO₃ (2,19 г, 6,73 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 200/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,40), получая 7-нитро-1-[4-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолин (580 мг, 1,80 ммоль, выход 80,1%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,69 (d, *J* = 8,5 Гц, 2H), 7,62 (d, *J*

= 2,1 Гц, 1H), 7,58 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 3,76-3,71 (m, 2H), 2,94 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,09 (q, $J = 6,1$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 323,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-[4-(Трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-7-амин

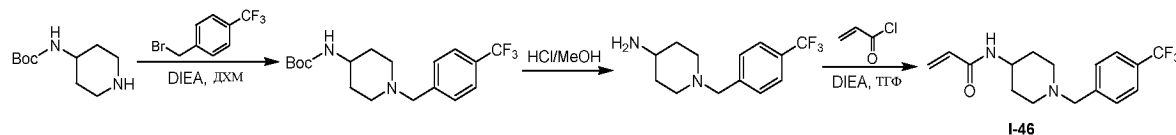
[00520] К раствору 7-нитро-1-[4-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H -хинолина (200 мг, 620,58 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували газообразным H₂. Смесь перемешивали в H₂ (15 psi) при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 200/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,47), получая 1-[4-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H -хинолин-7-амин (120 мг, 348,96 мкмоль, выход 56,2%, чистота 85,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,52 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,31 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,29 (dd, $J = 2,1, 7,9$ Гц, 1H), 3,62 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,67 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,95 (q, $J = 6,2$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 293,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: N-[1-[4-(Трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-7-ил]проп-2-енамид

[00521] К раствору 1-[4-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H -хинолин-7-амина (90 мг, 261,72 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (47,38 мг, 523,44 мкмоль, 42,68 мкл, 2 экв.) и DIEA (101,47 мг, 785,16 мкмоль, 136,76 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 200/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,40), получая продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 52%-82%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая N-[1-[4-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H -хинолин-7-ил] проп-2-енамид (47,63 мг, 137,52 мкмоль, выход 52,6%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,57 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,09-7,02 (m, 2H), 6,41-6,22 (m, 2H), 5,69 (dd, $J = 1,8, 9,9$ Гц, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 2,78 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,02 (q, $J =$

6,1 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 347,0 $[M+H]^+$.

I-46



Стадия 1: Трет-Бутил-N-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]карбамат

[00522] К раствору трет-бутил-N-(4-пиперидил)карбамата (450 мг, 2,25 ммоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил) бензола (483,37 мг, 2,02 ммоль, 311,85 мкл, 0,9 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (435,59 мг, 3,37 ммоль, 587,05 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию с помощью ДХМ (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 200/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,32), получая трет-бутил-N-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]карбамат (590 мг, 1,65 ммоль, выход 73,3%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,62 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,53 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,83 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,13 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 1,84 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 9H).

Стадия 2: 1-[[4-(Трифторметил)фенил]метил]пиперидин-4-амин

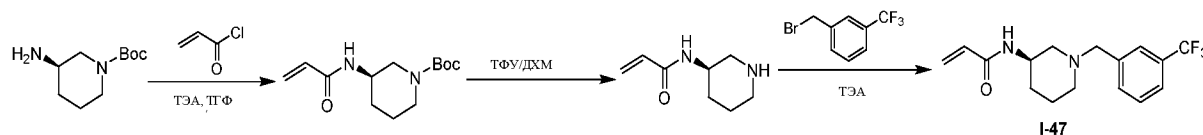
[00523] Смесь трет-бутил-N-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]карбамата (550 мг, 1,53 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (10 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который нейтрализовали путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO_3 (5 мл), к смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пиперидин-4-амин (350 мг, 1,36 ммоль, выход 88,3%, чистота 100%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,82 (s, 4H), 4,45 (s, 2H), 3,59 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,22 (s, 2H),

2,26 (d, $J = 13,4$ Гц, 2H), 2,12-1,97 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 259,0 $[M+1]^+$.

Стадия 3: *N*-[1-[[4-(Трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00524] К раствору 1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пиперидин-4-амина (300 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (210,25 мг, 2,32 ммоль, 189,42 мкл, 2 экв.) и DIEA (450,34 мг, 3,48 ммоль, 606,93 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (72,71 мг, 232,80 мкмоль, выход 20,0%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,63 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 6,28-6,17 (m, 2H), 5,63 (dd, $J = 3,8, 8,2$ Гц, 1H), 3,81-3,69 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,88 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 2,17 (t, $J = 11,1$ Гц, 2H), 1,88 (d, $J = 12,4$ Гц, 2H), 1,56 (dq, $J = 3,6, 11,9$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 313,0 $[M+H]^+$.

I-47



Стадия 1: *трет*-бутил-(3*R*)-3-(проп-2-эноиламино)пиперидин-1-карбоксилат

[00525] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,50 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли Et₃N (757,87 мг, 7,49 ммоль, 1,04 мл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (271,15 мг, 3,00 ммоль, 244,28 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления NH₄Cl (водн., 20 мл) и проводили экстракцию EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-(проп-2-эноиламино)пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 2,43 ммоль, выход 97,3%, чистота 95,0%) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,27 (d, $J = 17,0$ Гц, 1H), 6,06 (dd, $J = 10,0$ Гц, 17,0 Гц, 1H), 5,64 (d, $J = 10,5$ Гц,

1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,50-3,20 (m, 4H), 1,85-1,50 (m, 5H), 1,45 (s, 9H). ЭР-ЖХМС m/z не обнаружено.

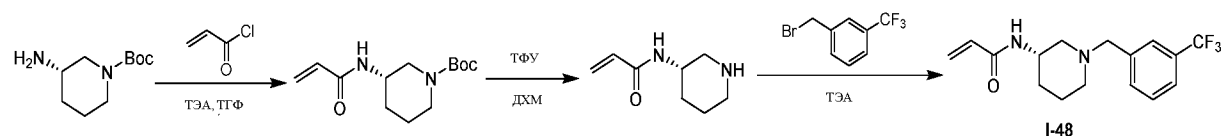
Стадия 2: *N*-[(3*R*)-3-пиперидил]проп-2-енамид

[00526] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 2,43 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при 28 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 2/1, $R_f = 0,1$) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали, получая *N*-[(3*R*)-3-пиперидил]проп-2-енамид (350 мг, 1,82 ммоль, выход 74,8%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z не обнаружено.

Стадия 3: *N*-[(3*R*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]проп-2-енамид

[00527] К раствору *N*-[(3*R*)-3-пиперидил]проп-2-енамида (350 мг, 1,82 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли Et₃N (183,73 мг, 1,82 ммоль, 252,73 мкл, 1 экв.) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (434,01 мг, 1,82 ммоль, 276,44 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора NH₄Cl (20 мл) и проводили экстракцию посредством EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин), получая *N*-[(3*R*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]проп-2-енамид (19,93 мг, 62,28 мкмоль, выход 3,4%, чистота 97,6%, $R_t = 1,862$, ЭИ = 99,82%, $[\alpha]^{30,5}_D = +26$ (MeOH, $c = 0,100$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,96 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 3H), 7,58-7,53 (m, 1H), 6,22 (dd, $J = 10,0, 17,0$ Гц, 1H), 6,04 (dd, $J = 2,0, 17,0$ Гц, 1H), 5,55 (dd, $J = 2,0, 10,0$ Гц, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,72 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,01 (t, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,87 (t, $J = 10,0$ Гц, 1H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,25-1,13 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 313,2 [M] + H⁺.

I-48



Стадия 1: трет-бутил-(3S)-3-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилат

[00528] К раствору трет-бутил-(3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 998,61 мкмоль, 316,46 мкл, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЭА (202,10 мг, 2,00 ммоль, 277,99 мкл, 2 экв.) и проп-2-еноилхлорид (99,42 мг, 1,10 ммоль, 89,57 мкл, 1,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0.60) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали и добавляли NaHCO₃ (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 3), промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая трет-бутил-(3S)-3-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилат (100 мг, 382,78 мкмоль, выход 38,3%, чистота 97,4%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,28 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 6,13-5,98 (m, 1H), 5,66 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4,06 (s, 1H), 3,49-3,47 (m, 3H), 3,33-3,30 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 255,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: N-[(3S)-3-пиперидил]проп-2-енамид

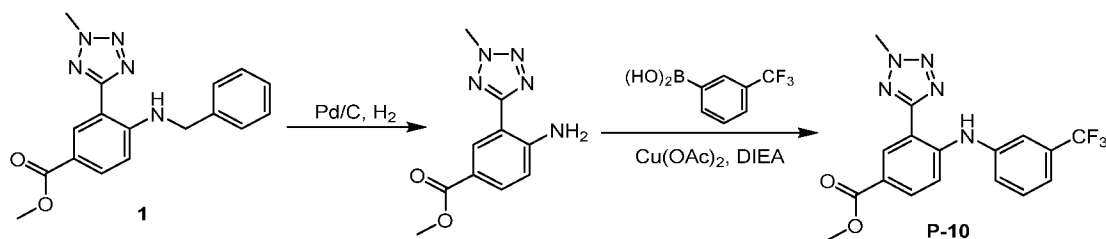
[00529] К раствору трет-бутил-(3S)-3-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 382,78 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,34 г, 11,74 ммоль, 869,57 мкл, 30,68 экв.) под N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая N-[(3S)-3-пиперидил]проп-2-енамид (102 мг, 361,25 мкмоль, выход 94,4%, чистота 95,0%, соль ТФУ) в виде светло-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,34-6,28 (m, 1H), 6,21-6,13 (m, 1H), 5,76 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,33-3,30 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 1H), 1,92-1,89 (m, 4H).

Стадия 3: N-[(3S)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]проп-2-енамид

[00530] К раствору N-[(3S)-3-пиперидил]проп-2-енамида (100 мг, 354,17 мкмоль, 1 экв., ТФУ) в ДХМ (5 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (84,66 мг, 354,17 мкмоль, 53,92 мкл, 1 экв.) и ТЭА (179,19 мг, 1,77 ммоль, 246,48 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм;

подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[(3*S*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]проп-2-енамид (51,03 мг, 160,12 мкмоль, выход 45,2%, чистота 98,0%, СФХ: R_f = 2,032, ЭИ = 99,28%, [α]^{30,6}_D = -33 (MeOH, с = 0,1 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,94 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 6,26-6,15 (m, 1H), 6,07-5,99 (m, 1H), 5,54 (dd, *J* = 2,3, 10,2 Гц, 1H), 3,88-3,73 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,70 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 2,59 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 2,01 (t, *J* = 10,4 Гц, 1H), 1,86 (t, *J* = 9,8 Гц, 1H), 1,74-1,64 (m, 2H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,24-1,13 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 313,0 [M+H]⁺.

Р-10



Стадия 1: Метил 4-амино-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоат

[00531] К перемешиваемому раствору метил-4-(бензиламино)-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоата (400 мг, 1,24 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) медленно добавляли Pd/C (0,4 г, 10% Pd в С в 50% воде). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере H₂ (45 psi (примерно 310 кПа)). ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30) показала, что исходное вещество оставалось и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30), получая метил-4-амино-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоат (200 мг, 857,54 мкмоль, выход 69,3%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,58 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,76 (dd, *J* = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 4,46 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

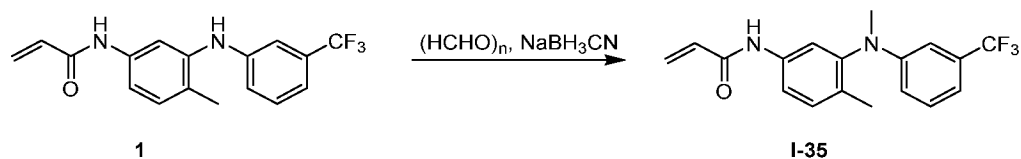
Стадия 2: *N*-Метил-3-(4-метил-1*H*-имидазол-2-ил)-4-[3-

(трифторметил)фенокси]бензолсульфонамид

[00532] К перемешиваемому раствору метил-4-амино-3-(2-метилтетразол-5-ил)бензоата (180 мг, 771,78 мкмоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (366,46 мг,

1,93 ммоль, 2,5 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (280,36 мг, 1,54 ммоль, 2 экв.) и DIEA (299,24 мг, 2,32 ммоль, 403,29 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 48 часов в атмосфере кислорода (15 psi). Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензоат (215,65 мг, 571,53 мкмоль, выход 74,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,20 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,94 (dd, $J = 2,0, 8,8$ Гц, 1H), 7,66-7,58 (m, 3H), 7,45 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,49 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 378,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-35

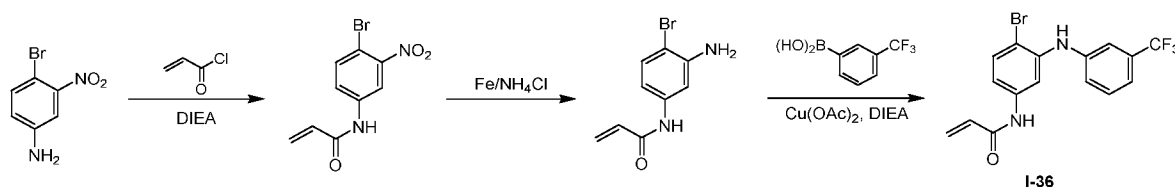


Стадия 1: N-[4-метил-3-[N-метил-3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид

[00533] К раствору N-[4-метил-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамида (300 мг, 936,60 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) и AcOH (0,5 мл) добавляли параформальдегид (100 мг). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Добавляли NaBH_3CN (200 мг, 3,18 ммоль, 3,40 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 11 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,36$) показала, что примерно 50% исходного вещества было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 47%-77%, 10 мин). Целевую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм* 4мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-80%, 10 мин). Целевую фракцию подщелачивали насыщенным водным

NaHCO₃ до pH = 8 и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, получая *N*-[4-метил-3-[*N*-метил-3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид (45,32 мг, 135,55 мкмоль, выход 14,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,52-7,38 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (t, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (dd, *J* = 1,8, 8,4 Гц, 1H), 6,42 (d, *J* = 16,9 Гц, 1H), 6,22 (dd, *J* = 10,2, 16,8 Гц, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,2 Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 335,0 [M+H]⁺.

I-36



Стадия 1: *N*-(4-бром-3-нитрофенил)проп-2-енамид

[00534] К смеси 4-бром-3-нитро-анилина (3 г, 13,82 ммоль, 1 экв.) и DIEA (5,36 г, 41,47 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (1,50 г, 16,59 ммоль, 1,35 мл, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *N*-(4-бром-3-нитрофенил)проп-2-енамид (3,7 г, 10,92 ммоль, выход 79,0%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,26 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,5, 8,8 Гц, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 6,38-6,28 (m, 1H), 5,84 (dd, *J* = 1,0, 10,0 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 270,9, 272,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-(3-амино-4-бромфенил)проп-2-енамид

[00535] Смесь *N*-(4-бром-3-нитрофенил)проп-2-енамида (3,7 г, 10,92 ммоль, 1 экв.), Fe (3,05 г, 54,60 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (2,92 г, 54,60 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (15 мл), EtOH (15 мл) и H₂O (15 мл) перемешивали при 55 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,28)

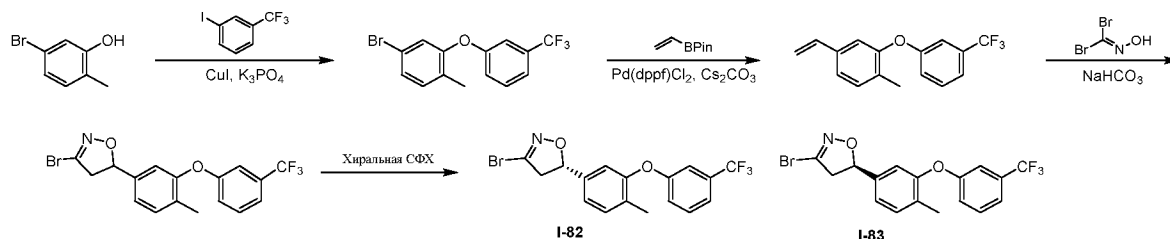
показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,28), в результате чего получали *N*-(3-амино-4-бромфенил)проп-2-енамид (2,2 г, 9,13 ммоль, выход 83,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 6,60-6,55 (m, 1H), 6,45-6,40 (m, 1H), 6,25-6,18 (m, 1H), 5,80-5,77 (m, 1H), 4,15 (s, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 240,9, 242,9 [M+H]⁺.

Стадия 3: *N*-[4-бром-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид

[00536] К раствору *N*-(3-амино-4-бром-фенил)проп-2-енамида (2 г, 8,30 ммоль, 1 экв.), [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (3,5 г, 18,43 ммоль, 2,22 экв.), Cu(OAc)₂ (3,77 г, 20,74 ммоль, 2,5 экв.) и DIEA (3,22 г, 24,89 ммоль, 4,33 мл, 3 экв.) в ДХМ (40 мл) перемешивали в атмосфере O₂ (15 psi) при 25 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40) показала, что было израсходовано около 60% исходного вещества. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и фильтровали. Фильтрат подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40), в результате чего получали *N*-[4-бром-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид (1,7 г, 3,97 ммоль, выход 47,9%, чистота 90%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,10-6,98 (m, 1H), 6,45-6,37 (m, 1H), 6,25-6,16 (m, 2H), 5,77 (dd, *J* = 0,9, 10,4 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 384,9, 386,9 [M+H]⁺. *N*-[4-бром-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид (100 мг, чистота 90%) очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 60%-80%, 10,5 мин). Целевую фракцию подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ до pH = 8 и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, получая *N*-[4-бром-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид

(29,76 мг, чистота 99,1%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 10,23 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,16 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,44-6,35 (m, 1H), 6,29-6,20 (m, 1H), 5,81-5,72 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 385,0, 387,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-82 и I-83



Стадия 1: 4-бром-1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензол

[00537] К смеси 5-бром-2-метил-фенола (1 г, 5,35 ммоль, 1 экв.) и 1-йод-3-(трифторметил)бензола (1,45 г, 5,35 ммоль, 769,48 мкл, 1 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли CuI (50,91 мг, 267,33 мкмоль, 0,05 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (65,82 мг, 534,66 мкмоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (1,82 г, 8,55 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. ТСХ (чистый ПЭ, $R_f = 0,80$) показала, что исходный материал был израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат добавляли H_2O (40 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (чистый ПЭ, ТСХ: чистый ПЭ, $R_f = 0,80$), получая 4-бром-1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензол (800 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,64-7,58 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 2,15-2,09 (m, 3H).

Стадия 2: 1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]-4-винилбензол

[00538] К раствору 4-бром-1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]бензола (700 мг, 2,11 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли Pd(dppf) Cl_2 (154,68 мг, 211,40 мкмоль, 0,1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (390,70 мг, 2,54 ммоль, 430,29 мкл, 1,2 экв.) и Cs_2CO_3 (2 М, 3,17 мл, 3 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (чистый ПЭ, $R_f = 0,75$) показала, что исходный материал был израсходован, и было обнаружено одно основное новое пятно. К смеси добавляли H_2O

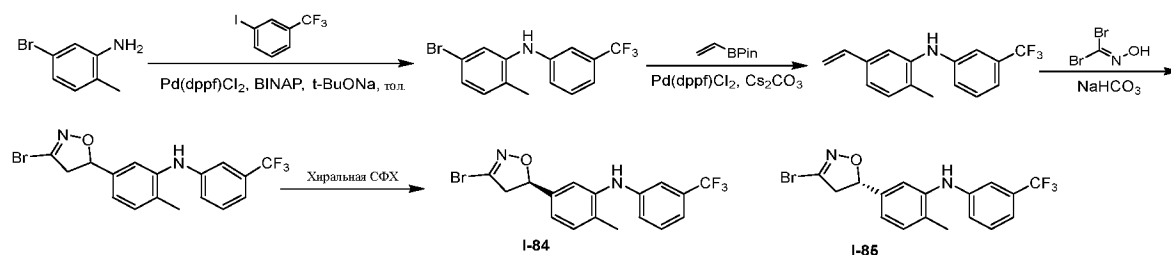
(20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (чистый ПЭ, ТСХ: чистый ПЭ, R_f = 0,75), получая 1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]-4-винилбензол (240 мг, 776,23 мкмоль, выход 36,7%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,59-7,56 (m, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,69 (dd, *J* = 11,0, 17,7 Гц, 1H), 5,80 (d, *J* = 17,7 Гц, 1H), 5,23 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H).

Стадия 3: (5*S*)-3-Бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*R*)-3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол

[00539] К смеси 1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]-4-винилбензола (100 мг, 323,43 мкмоль, 1 экв.) и оксима дибромметанона (78,72 мг, 388,11 мкмоль, 1,2 экв.) в EtOAc (6 мл) добавляли NaHCO₃ (271,71 мг, 3,23 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,50) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,50), получая остаток, который очищали с помощью препаративной СФХ (колонка: REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Neu-EtOH]; В%: 20%-20%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, получая (5*S*)-3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (43,46 мг, 108,60 мкмоль, выход 33,6%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 1,875, ЭИ = 100%, [α]^{33,3}_D = -156,346 (MeOH, c = 0,053 г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,45-7,39 (m, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,4, 7,8 Гц, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,93 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 5,62 (dd, *J* = 9,3, 10,7 Гц, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,8, 17,2 Гц, 1H), 3,18 (dd, *J* = 9,0, 17,2 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 399,9, 401,9 [M+H]⁺, 440,9, 442,9 [M+ACN+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая (5*R*)-3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (33,91 мг, 84,73 мкмоль, выход

26,2%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,356$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{33,2}_D = +141,289$ (MeOH, $c = 0,091$ г/100 мл) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,38 (m, 1H), 7,32 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 1,4, 7,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,62 (dd, $J = 9,2, 10,6$ Гц, 1H), 3,59 (dd, $J = 11,0, 17,2$ Гц, 1H), 3,18 (dd, $J = 8,9, 17,2$ Гц, 1H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 440,9, 442,9 $[\text{M}+\text{ACN}+\text{H}]^+$.

I-84 и I-85



Стадия 1: 5-бром-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00540] К раствору 1-иод-3-(трифторметил)бензола (3,51 г, 12,90 ммоль, 1,86 мл, 1,2 экв.) и 5-бром-2-метил-анилина (2 г, 10,75 ммоль, 1 экв.) в толуоле (60 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (492,19 мг, 537,49 мкмоль, 0,05 экв.), *t*-BuONa (1,03 г, 10,75 ммоль, 1 экв.) и BINAP (669,36 мг, 1,07 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,65$), получая 5-бром-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (1,38 г, 2,80 ммоль, выход 26,1%, чистота 67,1%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 3H), 7,10 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 2,15 (s, 3H); ЭР-ЖХМ m/z 329,9, 332,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-Метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилин

[00541] К раствору 5-бром-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (1,3 г, 2,64 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (488,32 мг, 3,17 ммоль, 537,80 мкл, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,58 г, 7,93 ммоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (193,33 мг, 264,22 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь продували с помощью N_2 в течение 2 мин, затем перемешивали при 100 °С в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением (2 бар). Реакционную смесь разбавляли водой (150

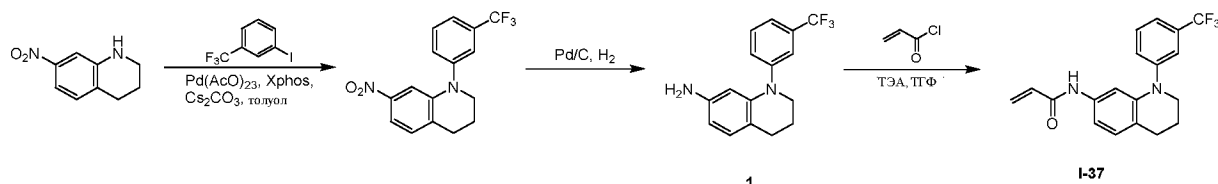
мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,5), получая 2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилин (465 мг, 1,30 ммоль, выход 49,1%, чистота 77,3%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,93 (s, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,05-7,01 (m, 4H), 6,66 (d, *J* = 10,9, 17,6 Гц, 1H), 5,71 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H), 5,18 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 278,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин и 5-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00542] К раствору 2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилина (300 мг, 836,33 мкмоль, 1 экв.) и оксима дибромметанона (305,34 мг, 1,51 ммоль, 1,8 экв.) в EtOAc (30 мл) добавляли NaHCO₃ (702,60 мг, 8,36 ммоль, 325,28 мкл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,5), получая соединение, которое отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 25%-25%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (15,27 мг, 36,49 мкмоль, выход 4,4%, чистота 95,4%, СФХ: R_t = 1,156 мин, ЭИ = 98,3%, [α]^{33,4}_D = +92,0, MeOH, c = 0,05 г/100 мл) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10-6,96 (m, 4H), 5,68-5,59 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 10,9, 17,5 Гц, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 400,9, 403,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (24,68 мг, 59,04 мкмоль, выход 7,1%, чистота 95,5%, СФХ :

$R_t = 0,987$ мин, ЭИ = 99,7%, $[\alpha]^{33,4}_D = -137,8$, MeOH, $c = 0,09$ г/100 мл) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,38 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12-6,97 (m, 4H), 5,72-5,57 (m, 1H), 3,74 (d, $J = 11,0, 17,6$ Гц, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 400,9, 403,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-37



Стадия 1: 7-Нитро-1-[3-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолин

[00543] К раствору 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (300 мг, 1,68 ммоль, 1 экв.) и 1-йод-3-(трифторметил)бензола (457,95 мг, 1,68 ммоль, 242,30 мкл, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,10 г, 3,37 ммоль, 2 экв.), XPhos (160,52 мг, 336,72 мкмоль, 0,2 экв.) и Pd(OAc) $_2$ (37,80 мг, 168,36 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,44$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали и добавляли нас. водный раствор NaHCO_3 (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 3), концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, $R_f = 0,44$), получая 7-нитро-1-[3-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолин (180 мг, 558,52 мкмоль, выход 33,2%, чистота 100%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЭР-ЖХМС m/z 323,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

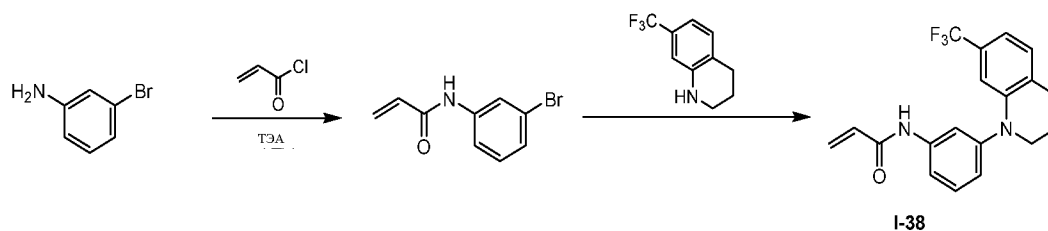
Стадия 2: 1-[3-(Трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-7-амин

[00544] К раствору 7-нитро-1-[3-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолина (180 мг, 558,52 мкмоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10%) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере H_2 (30 psi (примерно 207 кПа)). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали 1-[3-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-7-амин (150 мг, неочищенный), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,56-7,26 (m, 6H), 6,73 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,12-6,02 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 2,61-2,58 (m, 2H), 1,88-1,83 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 293,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: *N*-[1-[3-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-7-ил]проп-2-енамид

[00545] К раствору 1-[3-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-7-амина (150 мг, 513,17 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЕА (155,78 мг, 1,54 ммоль, 214,28 мкл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (55,74 мг, 615,81 мкмоль, 50,21 мкл, 1,2 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[1-[3-(трифторметил)фенил]-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-7-ил]проп-2-енамид (19,23 мг, 55,52 мкмоль, выход 10,8%, чистота 100%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,50-7,43 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,38-6,17 (m, 2H), 5,66 (dd, *J* = 2,1, 9,7 Гц, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 2,79 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,01 (q, *J* = 6,1 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 346,9 [M+H]⁺.

I-38



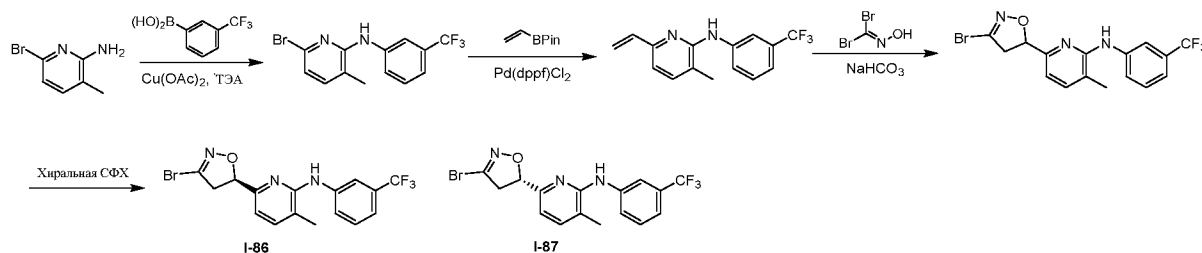
Стадия 1: *N*-(3-Бромфенил)проп-2-енамид

[00546] К раствору 3-броманилина (1 г, 5,81 ммоль, 632,91 мкл, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЭА (1,18 г, 11,63 ммоль, 1,62 мл, 2 экв.) и проп-2-еноилхлорид (578,76 мг, 6,39 ммоль, 521,40 мкл, 1,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 5/1, R_f = 0,22) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 5/1, R_f = 0,22), в результате чего получали *N*-(3-бромфенил)проп-2-енамид (1,2 г, 5,20 ммоль, выход 89,5%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,85 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,45 (dd, *J* = 1,2, 16,8 Гц, 1H), 6,23 (dd, *J* = 10,4, 17,0 Гц, 1H), 5,81 (dd, *J* = 1,2, 10,2 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 225,9, 227,8 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-[3-[7-(Трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-1-ил]фенил]проп-2-енамид

[00547] Смесь *N*-(3-бромфенил)проп-2-енамида (200 мг, 884,68 мкмоль, 1 экв.), 7-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (177,99 мг, 884,68 мкмоль, 1 экв.), Ruphos (82,57 мг, 176,94 мкмоль, 0,2 экв.), Pd₂(dba)₃ (81,01 мг, 88,47 мкмоль, 0,1 экв.) и *t*-BuONa (170,04 мг, 1,77 ммоль, 2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ три раза. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и добавляли нас. водный раствор NaHCO₃ (40 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (40 мл x 3), концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от PE/EtOAc = от 1/0 до 5/1, R_f = 0,58) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 52%-82%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[3-[7-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-1-ил]фенил]проп-2-енамид (12,89 мг, 37,22 мкмоль, выход 4,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,7 Гц, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,44 (d, *J* = 16,0 Гц, 1H), 6,29-6,19 (m, 1H), 5,79 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 2,87 (t, *J* = 6,5 Гц, 2H), 2,08-2,01 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 347,0 [M+H]⁺.

I-86 и I-87



Стадия 1: 6-Бром-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин

[00548] К раствору 6-бром-3-метилпиридин-2-амина (1 г, 5,35 ммоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (1,52 г, 8,02 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (1,94 г, 10,69 ммоль, 2 экв.) и DIEA (2,07 г, 16,04 ммоль, 2,79 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере O₂ (15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от

ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,65$), получая 6-бром-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин (861 мг, 2,60 ммоль, выход 48,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,47 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,51 (t, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 2,27-2,22 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 331,0, 332,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 3-Метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-6-винилпиридин-2-амин

[00549] К раствору 6-бром-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амина (800 мг, 2,42 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (446,51 мг, 2,90 ммоль, 491,75 мкл, 1,2 экв.) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксана (1,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (176,78 мг, 241,60 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (2,36 г, 7,25 ммоль, 3 экв.). Смесь продували с помощью N₂ в течение 2 мин, затем перемешивали при 80 °С в течение 1 ч при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,70$), получая 3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-6-винилпиридин-2-амин (267 мг, 915,36 мкмоль, выход 37,9%, чистота 95,4%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 6,70 (d, $J = 10,6, 17,2$ Гц, 1H), 6,12 (d, $J = 1,9, 17,2$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J = 1,8, 10,5$ Гц, 1H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 279,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

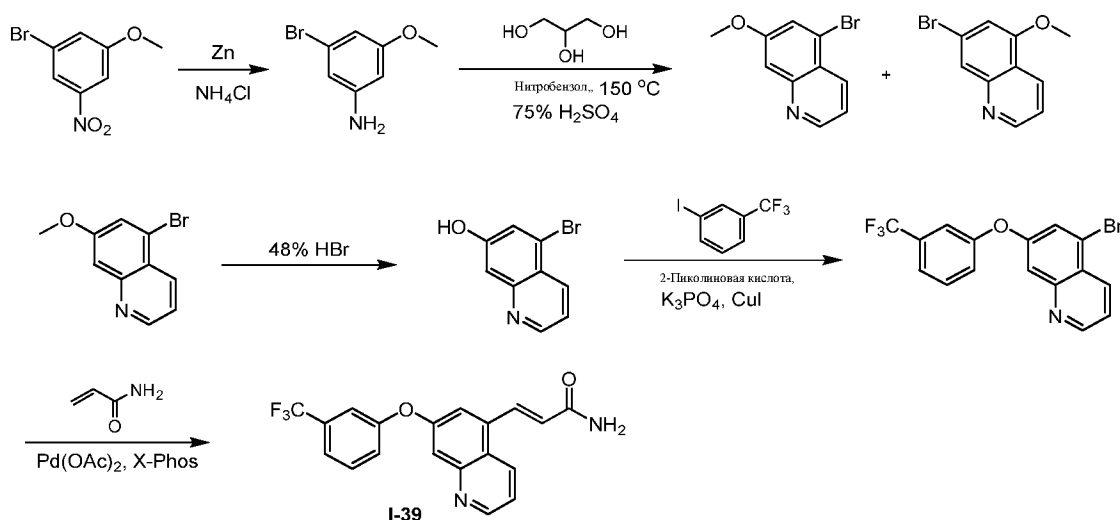
Стадия 3: 6-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин и 6-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин

[00550] К раствору 3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-6-винил-пиридин-2-амина (200 мг, 684,22 мкмоль, 1 экв.) и оксима дибромметанона (208,17 мг, 1,03 ммоль, 1,5 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (574,79 мг, 6,84 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,75$), получая соединение, которое отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%

$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$]; В%: 30%-30%), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали

6-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин (56,51 мг, 141,21 мкмоль, выход 20,6%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 3,042$ мин, ЭИ = 96,9%, $[\alpha]^{30,5}_D = +120$ (MeOH, $c = 0,055$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,62 (d, $J = 7,9$, 10,8 Гц, 1H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 402,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который лиофилизировали с получением 6-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-3-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-2-амин (53,58 мг, 133,89 мкмоль, выход 19,6%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 3,264$ мин, ЭИ = 94,8%, $[\alpha]^{30,5}_D = -118,52$ (MeOH, $c = 0,054$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,62 (dd, $J = 7,9$, 10,8 Гц, 1H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,30 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 400,0, 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-39



Стадия 1: 3-бром-5-метоксанилин

[00551] К раствору 1-бром-3-метокси-5-нитробензола (10 г, 43,10 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (80 мл), H_2O (80 мл) и EtOH (80 мл) добавляли Fe (24,07 г, 430,98 ммоль, 10 экв.) и NH_4Cl (23,05 г, 430,98 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 55 °С в течение 12 ч. ТСХ

(ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,4$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,4$), получая 3-бром-5-метоксианилин (6,7 г, 29,84 ммоль, выход 69,3%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества серого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 6,33 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,22 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,09 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,68-3,62 (m, 3H); ЭР-ЖХМ m/z 201,9, 203,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 242,9, 244,9 $[\text{M}+\text{AcN}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 7-бром-5-метоксихинолин и 5-бром-7-метоксихинолин

[00552] К раствору 3-бром-5-метоксианилина (5,7 г, 25,39 ммоль, 1 экв.) в H_2SO_4 (46,00 г, 351,75 ммоль, 25 мл, 13,85 экв.) добавляли глицерин (5,85 г, 63,47 ммоль, 4,75 мл, 2,5 экв.) и нитробензол (3,75 г, 30,47 ммоль, 3,13 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 150 °С в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, P1: $R_f = 0,60$, P2: $R_f = 0,35$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено много новых пятен. К смеси добавляли 100 г измельченного льда, EtOAc (100 мл) и 15% раствор NaOH (30 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат подвергали экстракции с помощью EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, P1: $R_f = 0,60$, P2: $R_f = 0,35$), получая 7-бром-5-метоксихинолин (650 мг, 2,46 ммоль, выход 9,7%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,91 (dd, $J = 1,7$, 4,1 Гц, 1H), 8,48 (dd, $J = 0,9$, 8,4 Гц, 1H), 7,79 (d, $J = 0,6$ Гц, 1H), 7,54 (dd, $J = 4,2$, 8,5 Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 4,01 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 237,9, 239,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. И 5-бром-7-метоксихинолин (1,3 г, 4,37 ммоль, выход 17,2%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,88 (dd, $J = 1,5$, 4,5 Гц, 1H), 8,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 4,5$, 8,4 Гц, 1H), 7,46 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 3,93 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 237,9, 239,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-бромхинолин-7-ол

[00553] Раствор 5-бром-7-метоксихинолина (1,3 г, 4,37 ммоль, 1 экв.) в HBr (37,25 г, 220,98 ммоль, 25 мл, чистота 48%, 50,59 экв.) перемешивали при 110 °С в течение 12 ч.

Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток. К остатку добавляли EtOAc (50 мл) и насыщенный NaHCO₃ (60 мл, доводили pH до 8). Смесь фильтровали, а осадок на фильтре концентрировали с получением продукта, фильтрат экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до EtOAc/MeOH = 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40), получая 5-бромхинолин-7-ол (800 мг, 3,21 ммоль, выход 73,6%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,64 (dd, *J* = 1,5, 4,1 Гц, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,21 (dd, *J* = 4,5, 8,5 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 223,8, 225,8 [M+H]⁺.

Стадия 4: 5-Бром-7-[3-(трифторметил)фенокси]хинолин

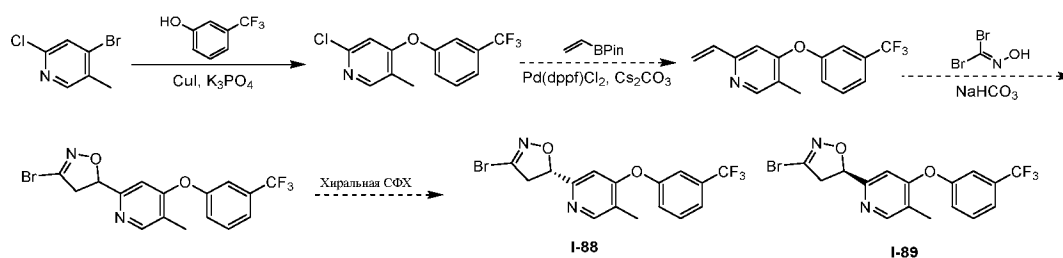
[00554] К смеси 5-бромхинолин-7-ола (300 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) и 1-иод-3-(трифторметил)бензола (327,79 мг, 1,21 ммоль, 173,43 мкл, 1 экв.) в ДМСО (2 мл) добавляли пиридин-2-карбоновую кислоту (14,84 мг, 120,51 мкмоль, 0,1 экв.), K₃PO₄ (409,27 мг, 1,93 ммоль, 1,6 экв.) и CuI (22,95 мг, 120,51 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,65) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,65), получая 5-бром-7-[3-(трифторметил)фенокси]хинолин (200 мг, 488,93 мкмоль, выход 40,6%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,96-8,84 (m, 1H), 8,53-8,32 (m, 1H), 8,10-7,88 (m, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,67-7,57 (m, 3H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H).

Стадия 5: (E)-3-[7-[3-(Трифторметил)фенокси]-5-хинолил]проп-2-енамид

[00555] К смеси 5-бром-7-[3-(трифторметил)фенокси]хинолина (200 мг, 488,93 мкмоль, 1 экв.) и проп-2-енамида (173,76 мг, 2,44 ммоль, 168,70 мкл, 5 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (477,91 мг, 1,47 ммоль, 3 экв.), Pd(OAc)₂ (10,98 мг, 48,89 мкмоль, 0,1 экв.), XPhos (46,62 мг, 97,79 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере

N_2 при 120 °С при обработке микроволновым излучением (1 бар) в течение 2 ч. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 46%-66%, 10 мин) и лиофилизировали, получая (*E*)-3-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-хинолил]проп-2-енамид (30,13 мг, 84,09 мкмоль, выход 17,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 8,94-8,88 (m, 1H), 8,53 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J = 15,5$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 4,5, 8,6$ Гц, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 15,5$ Гц, 1H), 5,61 (br s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 359,1 $[M+H]^+$.

I-88 и I-89



Стадия 1: 2-Хлор-5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин

[00556] Смесь 4-бром-2-хлор-5-метилпиридина (300 мг, 1,45 ммоль, 1 экв.), 3-(трифторметил)фенола (235,55 мг, 1,45 ммоль, 174,48 мкл, 1 экв.), пиридин-2-карбоновой кислоты (17,89 мг, 145,30 мкмоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (616,85 мг, 2,91 ммоль, 2 экв.) и CuI (27,67 мг, 145,30 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМСО (10 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, затем смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли водой (100 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,70$), получая 2-хлор-5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин (400 мг, 1,33 ммоль, выход 91,4%, чистота 95,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМ m/z 287,9, 289,9 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-винилпиридин

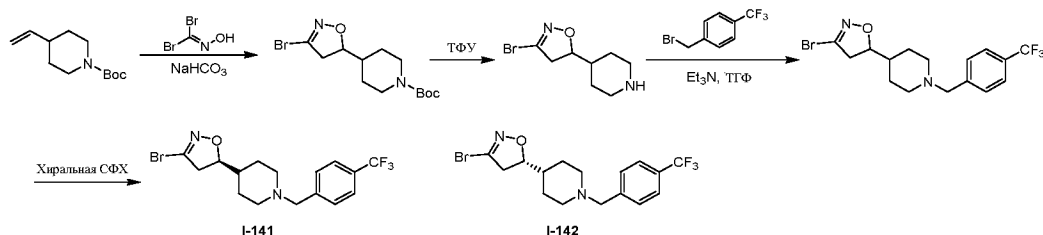
[00557] К раствору 2-хлор-5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридина (350 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (2 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (214,75 мг, 1,39 ммоль, 236,51 мкл, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (85,02 мг, 116,19 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (1,14 г, 3,49 ммоль, 3 экв.). Смесь продували с помощью N₂ в течение 2 мин и перемешивали при 100 °С в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Смесь разбавляли водой (100 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,70), получая 5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-винилпиридин (300 мг, 1,02 ммоль, выход 87,8%, чистота 95%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, 8,1 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 10,8, 17,4 Гц, 1H), 6,12 (dd, J = 1,7, 17,4 Гц, 1H), 5,37 (dd, J = 1,7, 10,8 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 280,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: (5R)-3-Бром-5-[5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-3-бром-5-[5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол

[00558] Смесь 5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-винилпиридина (250 мг, 850,47 мкмоль, 1 экв.), дибромметанона оксима (345,01 мг, 1,70 ммоль, 2 экв.), NaHCO₃ (714,45 мг, 8,50 ммоль, 10 экв.) в EtOAc (10 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь разбавляли водой (100 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,65), получая остаток, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; В%: 10%-10%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали

(5*S*)-3-бром-5-[5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол (31,67 мг, 77,84 мкмоль, выход 9,2%, чистота 98,6%, СФХ: $R_t = 0,511$, ЭИ = 100%; $[\alpha]^{30,4}_D = +210,1$, МеОН, $c = 0,159$ г/100 мл) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,65 (dd, $J = 7,4, 11,0$ Гц, 1H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,27 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 400,9, 402,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол (19,39 мг, 48,33 мкмоль, выход 5,9%, чистота 100%, СФХ: $R_t = 0,417$, ЭИ = 100%; $[\alpha]^{30,4}_D = -214,7$, МеОН, $c = 0,109$ г/100 мл) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,66 (dd, $J = 7,4, 11,0$ Гц, 1H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,27 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 400,9, 402,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-141 и I-142



Стадия 1: трет-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат [00559] К раствору трет-бутил-4-винилпиперидин-1-карбоксилат (1 г, 4,73 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли NaHCO_3 (3,98 г, 47,33 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (1,44 г, 7,10 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,95$) показала, что исходное вещество осталось и было обнаружено одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (100 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,5$), получая трет-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1 г, 2,70 ммоль, выход 57,0%, чистота 90%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 4,52-

4,40 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,29 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J = 8,6, 17,6$ Гц, 1H), 2,67 (d, $J = 1,7$ Гц, 2H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,11-0,97 (m, 2H).

Стадия 2: 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол

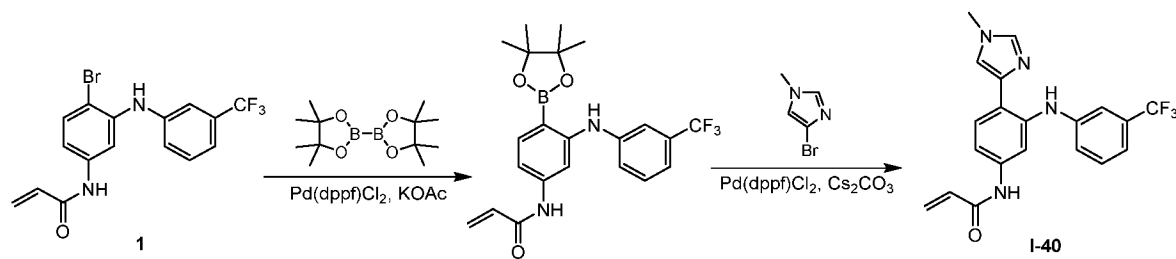
[00560] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (900 мг, 2,43 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (9 мл) добавляли ДХМ (27 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3:1, $R_f = 0,00$) показала, что исходное вещество оставалось и было обнаружено одно новое пятно. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол (930 мг, 2,41 ммоль, выход 99,2%, чистота 90%, ТФУ) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ ppm 8,57 (s, 1H), 4,58-4,39 (m, 1H), 3,26 (d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 1,44-1,26 (m, 3H).

Стадия 3: (5R)-3-Бром-5-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-3-бром-5-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

[00561] Смесь 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (800 мг, 2,07 ммоль, 1 экв., ТФУ), 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (495,79 мг, 2,07 ммоль, 319,87 мкл, 1 экв.), ТЭА (1,26 г, 12,44 ммоль, 1,73 мл, 6 экв.) в ТГФ (12 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,80$), в результате чего получали соединение, которое отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ЕtОН]; В%: 15%-15%, мин), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-бром-5-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (66,08 мг, 168,91 мкмоль, выход 8,2%, чистота 100%, СФХ: $R_t = 2,565$ мин, ЭИ = 100%; $[\alpha]^{30,4}_D = +97,9$, МеОН, $c = 0,049$ г/100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСO- d_6) δ ppm 7,64 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 4,49-4,36 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,04 (dd, $J = 8,8, 17,6$ Гц, 1H), 2,77 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,93-1,80 (m, 2H),

1,65 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 1,53-1,39 (m, 2H), 1,20 (dd, $J = 3,5, 12,1$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 390,9, 392,9 $[M+H]^+$. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (67,11 мг, 171,54 мкмоль, выход 8,3%, чистота 100%, СФХ: $R_t = 2,666$ мин, ЭИ = 99,88%; $[\alpha]^{30,3}_D = -102,0$, MeOH, $c = 0,049$ г/100 мл) в виде твердого вещества желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,67 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 2H), 3,07 (dd, $J = 8,6, 17,6$ Гц, 1H), 2,81 (d, $J = 10,6$ Гц, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 1,50 (d, $J = 12,9$ Гц, 2H), 1,31-1,23 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 390,9, 392,9 $[M+H]^+$.

I-40



Стадия 1: *N*-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид

[00562] Смесь *N*-[4-бром-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамида (500 мг, 1,17 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (450,00 мг, 1,77 ммоль, 1,52 экв.), KOAc (450,00 мг, 4,59 ммоль, 3,92 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (45,00 мг, 61,50 мкмоль, 5,26e-2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,49) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,49), в результате чего получали *N*-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид (160 мг, 333,15 мкмоль, выход 28,5%, чистота 90,0%) в виде бесцветной смолы. 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,89 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (br d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,02 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 17,5$ Гц, 1H), 6,22 (dd,

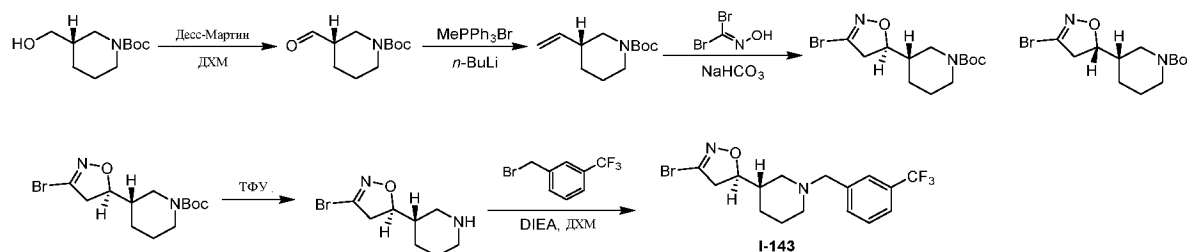
$J = 10,6, 16,7$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J = 10,1$ Гц, 1H), 1,37 (s, 12H); ЭР-ЖХМС m/z 433,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *N*-[4-(1-метилимидазол-4-ил)-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид

[00563] Смесь

N-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамида (50 мг, 104,11 мкмоль, 1 экв.), 4-иод-1-метил-имидазола (25 мг, 120,19 мкмоль, 1,15 экв.), Cs₂CO₃ (115 мг, 352,96 мкмоль, 3,39 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (15 мг, 20,50 мкмоль, 1,97e-1 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и H₂O (0,5 мл) продували с помощью N₂ в течение 2 минут и герметизировали. Реакционную смесь облучали при обработке микроволновым излучением (1 бар) при 100 °С в течение 0,5 ч. Реакцию проводили 3 раза параллельно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕtОAc от 20/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,25). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃·H₂O + 10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 41%-71%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[4-(1-метилимидазол-4-ил)-3-[3-(трифторметил)анилино]фенил]проп-2-енамид (10,29 мг, 26,63 мкмоль, выход 8,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d₆) δ ppm 10,22 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,40 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,24 (dd, $J = 2,1, 8,5$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,48-6,35 (m, 1H), 6,24 (dd, $J = 2,0, 16,9$ Гц, 1H), 5,75 (dd, $J = 1,9, 10,1$ Гц, 1H), 3,71 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 387,0 $[M+H]^+$.

I-143



Стадия 1: *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилат

[00564] К раствору трет-бутил-(3*S*)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,64 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,17 г, 5,11 ммоль,

1,1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,70) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и фильтровали. Фильтрат подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,70), получая *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,78 ммоль, выход 38,4%, чистота 95,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,71 (s, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,33 (dd, J = 8,2, 13,6 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J = 3,3, 9,5, 13,1 Гц, 1H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2: *трет*-бутил-(3*R*)-3-винилпиперидин-1-карбоксилат

[00565] К раствору метил(трифенил)фосфония бромида (800 мг, 2,24 ммоль, 1,26 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 0,9 мл, 1,26 экв.) по каплям в атмосфере N₂ при -78 °С. Смесь нагревали до 0 °С и перемешивали в N₂ атмосфере при 0 °С в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до -78 °С и добавляли раствор *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 1,78 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл). Смесь нагревали до 25 °С и перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,50) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 8/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,50), получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-винилпиперидин-1-карбоксилат (350 мг, 1,66 ммоль, выход 93,0%, чистота не определена) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,72 (ddd, J = 6,5, 10,7, 17,3 Гц, 1H), 5,14-4,96 (m, 2H), 3,96 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 2,73 (ddd, J = 3,1, 11,5, 13,1 Гц, 1H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Этап 3: *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат

[00566] Смесь *трет*-бутил-(3*R*)-3-винилпиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 946,52

мкмоль, 1 экв.), дибромметанона оксима (230,00 мг, 1,13 ммоль, 1,2 экв.) и NaHCO_3 (795,17 мг, 9,47 ммоль, 10 экв.) в EtOAc (10 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,35, 0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,35, 0,30), получая *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 388,18 мкмоль, выход 41,0%, чистота 99,5%, СФХ: R_t = 2,246, D_r = 99,84%) в виде твердого вещества белого цвета и *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат (160 мг, 478,24 мкмоль, выход 50,5%, чистота 99,6%, СФХ: R_t = 2,346, D_r = 94,44%) в виде бесцветной смолы.

[00567] *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,51 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 3,27 (dd, J = 10,6, 17,2 Гц, 1H), 3,00 (dd, J = 9,2, 17,0 Гц, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,00-1,90 (m, 1H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,45-1,37 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 276,9, 278,9 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

[00568] *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,56-4,38 (m, 1H), 4,23-4,11 (m, 1H), 3,98 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,22 (dd, J = 10,6, 17,2 Гц, 1H), 2,99 (dd, J = 9,4, 16,8 Гц, 1H), 2,85-2,47 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,33-1,26 (m, 1H); 276,9, 278,9 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: (5*R*)-3-бром-5-[(3*S*)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

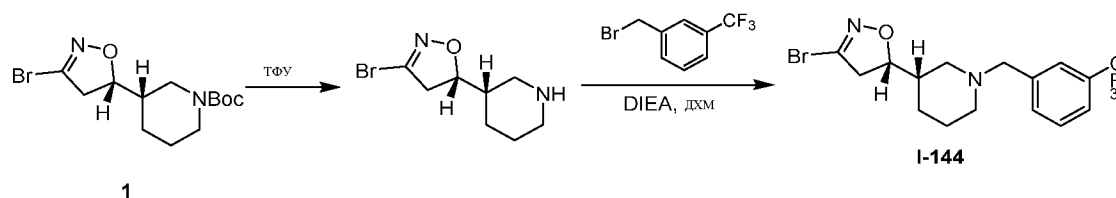
[00569] К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат (130,00 мг, 388,18 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) по каплям добавляли ТФУ (3,06 г, 26,88 ммоль, 1,99 мл, 69,24 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,06) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая (5*R*)-3-бром-5-[(3*S*)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (130 мг, 374,50 мкмоль, выход 96,5%, ТФУ) в виде бесцветной смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,15 (s, 1H), 4,61 (d, J = 11,7 Гц,

1H), 3,46-3,31 (m, 3H), 3,00 (dd, $J = 7,8, 17,2$ Гц, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H).

Стадия 5: (5R)-3-Бром-5-[(3S)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

[00570] К смеси (5R)-3-бром-5-[(3S)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазола (130 мг, 374,50 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и DIEA (200,00 мг, 1,55 ммоль, 269,54 мкл, 4,13 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (90 мг, 376,52 мкл, 57,32 мкл, 1,01 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 15%-15%). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая (5R)-3-бром-5-[(3S)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (56,21 мг, 143,68 мкмоль, выход 38,4%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,439$, $Dr. = 97,990\%$, $[\alpha]^{30,5}_D = +77,97$ (CHCl₃, $c = 0,118$ г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 7,6, 12,5$ Гц, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 4,66-4,53 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 10,5, 17,1$ Гц, 1H), 2,91 (dd, $J = 9,2, 17,1$ Гц, 1H), 2,70 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 2,64 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 2,10 (t, $J = 10,1$ Гц, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,88 (ttt, $J = 3,3, 6,5, 9,8$ Гц, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z , 390,9, 392,9 [M+H]⁺.

I-144



Стадия 1: (5S)-3-Бром-5-[(3S)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

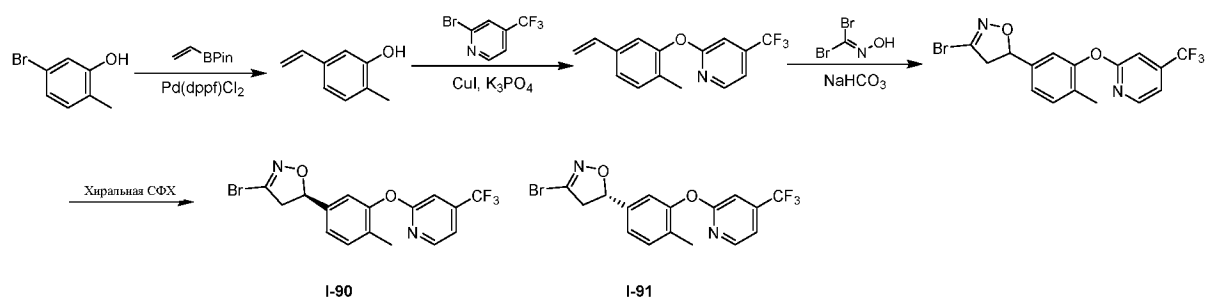
[00571] К раствору *трет*-бутил-(3S)-3-[(5S)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилата (160,00 мг, 478,24 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) по каплям добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2,00 мл, 56,48 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в

течение 0,5 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, $R_f = 0,06$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[(3*S*)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (160 мг, 460,92 мкмоль, выход 96,4%, чистота не определена, ТФУ) в виде бесцветной смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,99 (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 4,63-4,46 (m, 1H), 3,60 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,46 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,33 (dd, $J = 10,4, 17,4$ Гц, 1H), 3,03 (dd, $J = 8,6, 17,2$ Гц, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,84-2,74 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 2,02-1,81 (m, 3H).

Стадия 2: (5*S*)-3-Бром-5-[(3*S*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

[00572] К смеси (5*S*)-3-бром-5-[(3*S*)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазола (160 мг, 686,39 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и DIEA (355 мг, 2,75 ммоль, 478,44 мкл, 4 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (167 мг, 698,65 мкмоль, 106,37 мкл, 1,02 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,30$). Неочищенный продукт отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 10%-10%). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая (5*S*)-3-бром-5-[(3*S*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (19,81 мг, 50,64 мкмоль, выход 7,4%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,089$, $D_r = 100,000\%$, $[\alpha]^{30,6}_D = -88,37$ (CHCl_3 , $c = 0,043$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,46-7,40 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 3,62-3,49 (m, 2H), 3,19 (dd, $J = 10,4, 17,1$ Гц, 1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,73 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 3H), 1,06 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 390,9, 392,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-90 и I-91



Стадия 1: 2-метил-5-винилфенол

[00573] К раствору 5-бром-2-метилфенола (5 г, 26,73 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (6,18 г, 40,10 ммоль, 6,80 мл, 1,5 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (1,96 г, 2,67 ммоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (26,13 г, 80,20 ммоль, 3 экв.). Смесь продували с помощью N₂ в течение 3 мин и перемешивали при 80 °С в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 200/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,48), получая 2-метил-5-винилфенол (1,7 г, 11,91 ммоль, выход 44,6%, чистота 94%) в виде масла желтого цвета.

[00574] ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 6,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,60 (dd, *J* = 10,9, 17,6 Гц, 1H), 5,63 (d, *J* = 17,7 Гц, 1H), 5,10 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 135,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-(2-метил-5-винилфенокси)-4-(трифторметил)пиридин

[00575] К раствору 2-метил-5-винилфенола (700 мг, 4,90 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-4-(трифторметил)пиридина (919,88 мг, 4,07 ммоль, 0,83 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли CuI (43,90 мг, 230,49 мкмоль, 0,047 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (48,30 мг, 392,32 мкмоль, 0,08 экв.) и K₃PO₄ (1,74 г, 8,19 ммоль, 1,67 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 200/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 10/1, R_f = 0,35), получая 2-(2-метил-5-винилфенокси)-4-

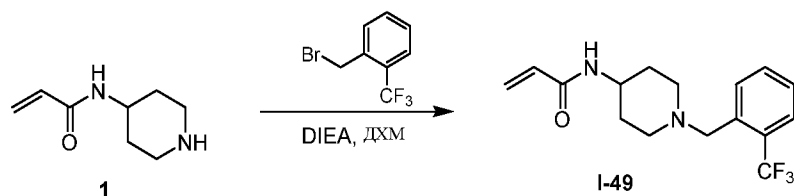
(трифторметил)пиридин (400 мг, 1,15 ммоль, выход 23,4%, чистота 80%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,73-6,67 (m, 1H), 5,73 (d, $J = 17,5$ Гц, 1H), 5,21 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,11 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 280,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (5R)-3-бром-5-[4-метил-3-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]окси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (5S)-3-бром-5-[4-метил-3-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]окси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол

[00576] К раствору 2-(2-метил-5-винилфенокси)-4-(трифторметил)пиридина (400 мг, 1,15 ммоль, 1 экв.) и дибромметанона оксима (464,85 мг, 2,29 ммоль, 2 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли NaHCO_3 (962,67 мг, 11,46 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$), получая продукт. Этот продукт отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ETOH]; В%: 30%-30%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (20 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-бром-5-[4-метил-3-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]окси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (16,27 мг, 40,56 мкмоль, выход 3,5%, чистота 100%, СФХ: $R_t = 2,368$ мин, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{30,3}_D = +13,423$ (MeOH, $c = 0,0536$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,29 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 1,6, 7,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,68 (dd, $J = 9,2, 10,8$ Гц, 1H), 3,71 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Гц, 1H), 3,25 (dd, $J = 8,8, 17,4$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 400,8, 402,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (20 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-бром-5-[4-метил-3-[[4-(трифторметил)-2-пиридил]окси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (15,43 мг, 38,46 мкмоль, выход 3,4%, чистота 100%, $R_t = 4,567$ мин, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{30,2}_D = -13,805$ (MeOH, $c = 0,0565$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,29 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,20

(dd, $J = 1,6, 7,8$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,69 (dd, $J = 9,2, 10,8$ Гц, 1H), 3,71 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Гц, 1H), 3,25 (dd, $J = 9,0, 17,6$ Гц, 1H), 2,14 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 400,8, 402,8 $[M+H]^+$.

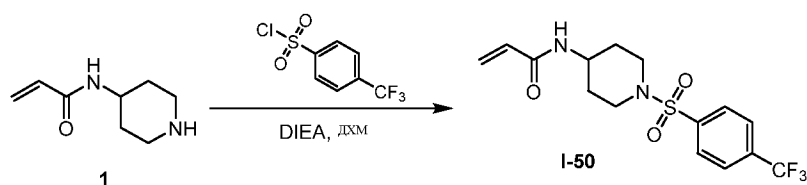
I-49



Стадия 1: *N*-[1-[[2-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00577] Смесь *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамида (150 мг, 924,07 мкмоль, 1 экв.), 1-(бромметил)-2-(трифторметил)бензола (220,88 мг, 924,07 мкмоль, 140,69 мкл, 1 экв.), DIEA (238,86 мг, 1,85 ммоль, 321,91 мкл, 2 экв.) в ДХМ (3 мл) перемешивали при 25 °С в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Растворитель удаляли, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $NH_3H_2O^+$ +10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[1- [[2-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (74 мг, 236,93 мкмоль, выход 25,6%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,00 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,76 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 6,25-6,16 (m, 1H), 6,10-6,02 (m, 1H), 5,55 (dd, $J = 2,4, 10,0$ Гц, 1H), 3,69-3,58 (m, 3H), 2,73 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 2,10 (t, $J = 10,8$ Гц, 2H), 1,75 (d, $J = 10,3$ Гц, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 313,0 $[M+H]^+$.

I-50

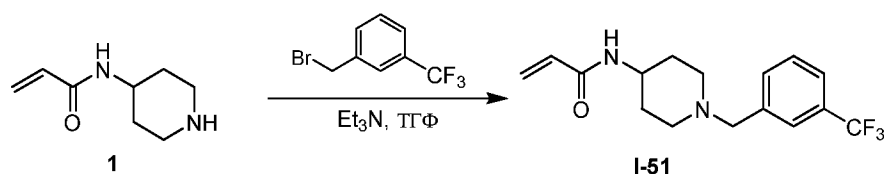


Стадия 1: *N*-[1-[4-(Трифторметил)фенил]сульфонил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00578] К раствору *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамида (100 мг, 616,05 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (159,24 мг, 1,23 ммоль, 214,60 мкл, 2 экв.) и 4-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (452,09 мг, 1,85 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая

остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 41%-61%, 10 мин) и лиофилизировали, получая *N*-[1-[4-(трифторметил)фенил]сульфонил-4-пиперидил]проп-2-енамид (51,67 мг, 137,67 мкмоль, выход 22,4%, чистота 96,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,09-8,00 (m, 3H), 7,99-7,94 (m, 2H), 6,20-6,11 (m, 1H), 6,09-6,00 (m, 1H), 5,56 (dd, *J* = 2,3, 10,1 Гц, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,54 (d, *J* = 12,1 Гц, 2H), 2,62-2,56 (m, 2H), 1,83 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 363,0 [M+H]⁺, 385,0 [M+Na]⁺.

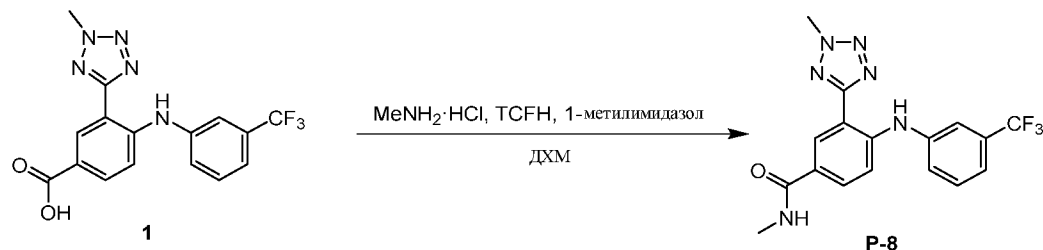
I-51



Стадия 1: *N*-[1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00579] К раствору *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамида (150 мг, 924,06 мкмоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензола (220,88 мг, 924,06 мкмоль, 140,69 мкл, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (238,86 мг, 1,85 ммоль, 321,91 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 30%-60%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[1- [[3-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (60 мг, 189,42 мкмоль, выход 20,5%, чистота 98,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 6,24-6,16 (m, 1H), 6,09-6,02 (m, 1H), 5,58-5,53 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,74 (d, *J* = 11,7 Гц, 2H), 2,06 (t, *J* = 10,6 Гц, 2H), 1,74 (d, *J* = 10,0 Гц, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 313,0 [M+H]⁺.

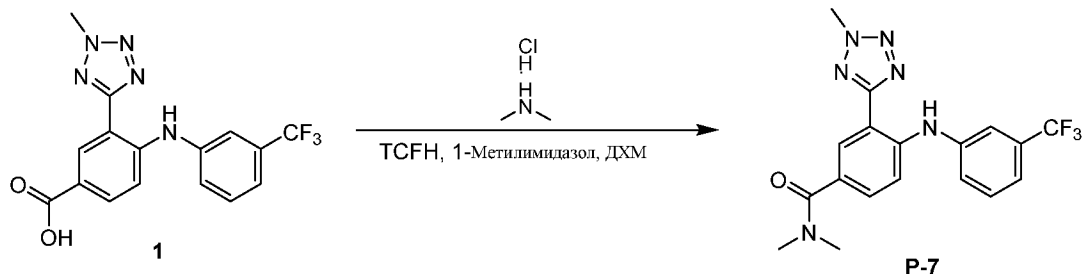
P-8



Стадия 1: *N*-Метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензамид

[00580] К перемешиваемому раствору 3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензойной кислоты (100 мг, 247,73 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли метанамин гидрохлорид (25,09 мг, 371,60 мкмоль, 1,5 экв.), [хлор(диметиламино)метилен]-диметиламмония гексафторфосфат (104,26 мг, 371,60 мкмоль, 1,5 экв.) и 1-метилимидазол (61,02 мг, 743,20 мкмоль, 59,24 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 29 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-метил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензамид (18,78 мг, 49,90 мкмоль, выход 20,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,74-8,67 (m, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,1, 8,9 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 4,51-4,45 (m, 3H), 2,96-2,90 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 377,0 [M+H]⁺.

P-7

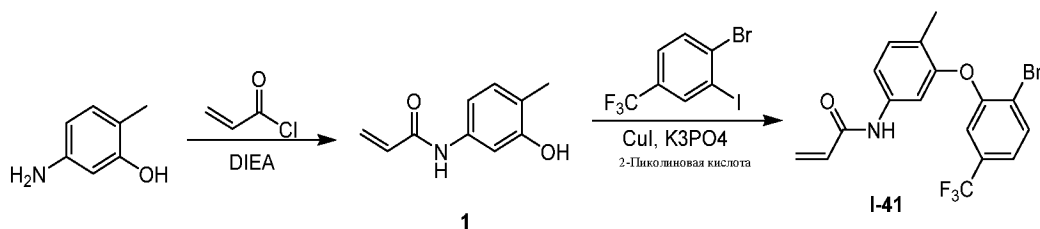


Стадия 1: *N,N*-Диметил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензамид

[00581] К перемешиваемому раствору 3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензойной кислоты (100 мг, 247,73 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли [хлор(диметиламино)метилен]диметиламмония гексафторфосфат (104,26 мг, 371,60 мкмоль, 1,5 экв.), 1-метилимидазол (61,02 мг, 743,20 мкмоль, 3 экв.) и *N*-метилметанамин;гидрохлорид (30,30 мг, 371,60 мкмоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 29 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%:

43%-73%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N,N*-диметил-3-(2-метилтетразол-5-ил)-4-[3-(трифторметил)анилино]бензамид (21,49 мг, 55,05 мкмоль, выход 22,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 8,31 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,47 (s, 3H), 3,13 (s, 6H); ЭР-ЖХМС m/z 391,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-41



Стадия 1: *N*-(3-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-енамид

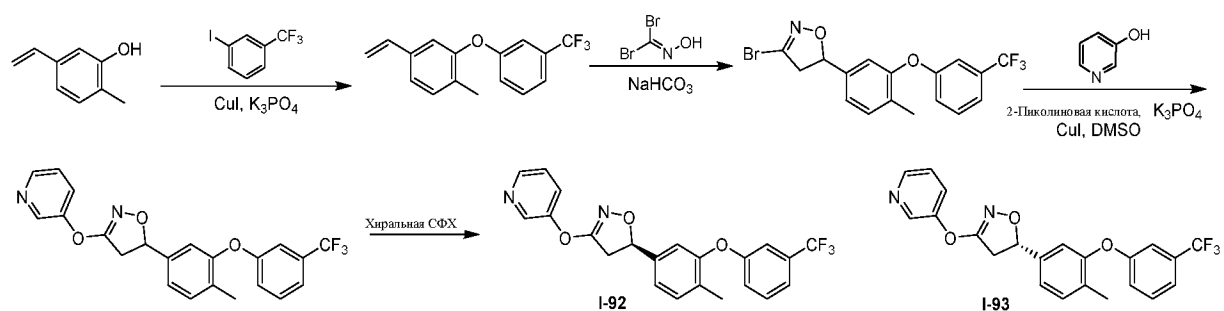
[00582] К раствору 5-амино-2-метилфенола (1 г, 8,12 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли DIEA (2,10 г, 16,24 ммоль, 2,83 мл, 2,0 экв.), проп-2-еноилхлорид (734,93 мг, 8,12 ммоль, 662,10 мкл, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в N_2 при 0 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,52$) показала, что реакция была завершена. Добавляли воду (20 мл) и смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая *N*-(3-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-енамид (1,3 г, 6,53 ммоль, выход 80,4%, чистота 89,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,78 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,69-6,56 (m, 1H), 6,46 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 6,28-6,17 (m, 2H), 5,81 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 178,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *N*-[3-[2-Бром-5-(трифторметил)фенокси]-4-метилфенил]проп-2-енамид

[00583] Смесь *N*-(3-гидрокси-4-метилфенил)проп-2-енамида (200 мг, 1,00 ммоль, 1 экв.), 1-бром-2-иод-4-(трифторметил)бензола (387,74 мг, 1,10 ммоль, 1,1 экв.), CuI (9,57 мг, 50,23 мкмоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (426,45 мг, 2,01 ммоль, 2,0 экв.) и 2-пиколиновой кислоты (12,37 мг, 100,45 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМСО (3 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 три раза, и смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью

препаративной ТСХ (PE/EtOAc = 5/1, R_f = 0,14) и ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl) -ACN]; В%: 60%-80%, 10 мин), в результате чего получали *N*-[3-[2-бром-5-(трифторметил)фенокси]-4-метилфенил]проп-2-енамид (5,64 мг, 14,09 мкмоль, выход 1,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,75 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 6,1, 15,5 Гц, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,46-6,36 (m, 1H), 6,27-6,12 (m, 1H), 5,77 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 2,20 (s, 3H). ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-92 и I-93



Стадия 1: 1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]-4-винилбензол

[00584] К раствору 2-метил-5-винилфенола (9 г, 57,02 ммоль, 1 экв.) и 1-йод-3-(трифторметил)бензола (13,96 г, 51,31 ммоль, 7,38 мл, 0,9 экв.) в ДМСО (180 мл) добавляли пиридин-2-карбоновую кислоту (561,53 мг, 4,56 ммоль, 0,08 экв.), K_3PO_4 (20,57 г, 96,93 ммоль, 1,7 экв.) и CuI (510,35 мг, 2,68 ммоль, 0,047 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь добавляли H_2O (150 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали нас. водным NaCl (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 200/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,60), получая 1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]-4-винилбензол (7 г, 21,38 ммоль, выход 37,5%, чистота 85,0%) в виде жидкости желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,42-7,36 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 2,0, 10,2 Гц, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 11,0, 17,6 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 5,22 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС: желаемого m/z не обнаружено.

Стадия 2: 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол

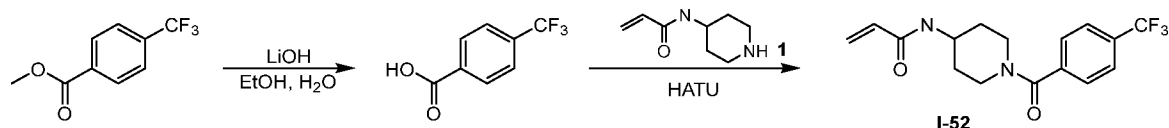
[00585] К перемешиваемому раствору 1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]-4-винилбензола (1 г, 3,05 ммоль, 1 экв.) и оксима дибромметанона (929,36 мг, 4,58 ммоль, 1,5 экв.) в EtOAc (15 мл) добавляли NaHCO₃ (2,57 г, 30,55 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10:1, R_f = 0,44), получая 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (870 мг, 2,15 ммоль, выход 70,5%, чистота 99,0%) в виде жидкости светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,43-7,39 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 2,3, 8,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 5,61 (dd, J = 9,2, 10,8 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 11,0, 17,2 Гц, 1H), 3,17 (dd, J = 9,0, 17,2 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 401,9 [M+H]⁺.

Стадия 3: (5R)-5-[4-Метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(3-пиридилокси)-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-5-[4-Метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(3-пиридилокси)-4,5-дигидроизоксазол

[00586] К перемешиваемому раствору 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазола (500 мг, 1,24 ммоль, 0,9 экв.) и пиридин-3-ола (130,70 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (8 мл) добавляли K₃PO₄ (495,95 мг, 2,34 ммоль, 1,7 экв.), 2-пиколиновую кислоту (13,54 мг, 109,95 мкмоль, 0,08 экв.) и CuI (13,09 мг, 68,72 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,45), получая неочищенный продукт, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O ЕТОН]; В%: 30%-30%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который

растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(3-пиридилокси)-4,5-дигидроизоксазол (40,02 мг, 96,58 мкмоль, выход 7,0%, чистота 100%, СФХ: R_t = 1,090 мин, ЭИ = 100%, [α]^{30,1}_D = +20,408 (MeOH, c = 0,049 г/100 мл)) в виде красного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,55 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,42 (dd, J = 1,1, 4,8 Гц, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 5,72 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 10,2, 16,8 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 9,2, 16,7 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 415,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(3-пиридилокси)-4,5-дигидроизоксазол (15,24 мг, 36,78 мкмоль, выход 2,7%, чистота 100%, СФХ: R_t = 1,249 мин, ЭИ = 99,66%, [α]^{30,1}_D = -16,667 (MeOH, c = 0,048 г/100 мл)) в виде красного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,55 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,42 (dd, J = 1,1, 4,7 Гц, 1H), 7,84 (dd, J = 1,5, 8,4 Гц, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,06 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 5,72 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 3,66 (dd, J = 10,2, 16,8 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 9,2, 16,8 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 415,0 [M+H]⁺.

I-52



Стадия 1: 4-(Трифторметил)бензойная кислота

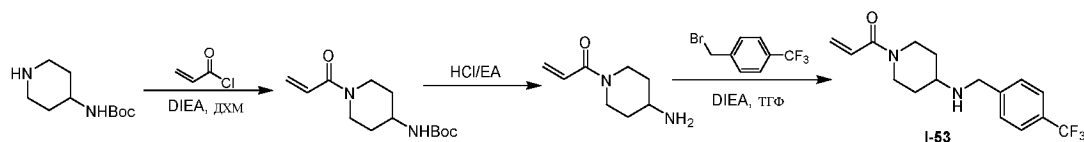
[00587] К перемешиваемому раствору метил-4-(трифторметил)бензоата (2 г, 9,80 ммоль, 1,57 мл, 1 экв.) в EtOH (10 мл) и H₂O (10 мл) добавляли LiOH·H₂O (2,47 г, 58,80 ммоль, 6 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 5/1, R_f = 0,05) показала, что реагент 1 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH. Остаток доводили pH до 5 с помощью 1 н. HCl, фильтровали и концентрировали осадок на фильтре при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки, в результате чего получали 4-(трифторметил)бензойную кислоту (1,86 г, 9,29 ммоль, выход 94,8%, чистота 95,0%) в

виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,13 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС: желаемого m/z не обнаружено.

Стадия 2: *N*-[1-[4-(трифторметил)бензоил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00588] К перемешиваемому раствору 4-(трифторметил)бензойной кислоты (200 мг, 999,37 мкмоль, 1 экв.), DIEA (387,48 мг, 3,00 ммоль, 522,21 мкл, 3 экв.) и NATU (683,99 мг, 1,80 ммоль, 1,8 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамид (194,67 мг, 1,20 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (5 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая желтый остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3) -ACN]; В%: 27%-57%, 10 мин), получая *N*-[1-[4-(трифторметил)бензоил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (96,69 мг, 296,31 мкмоль, выход 29,7%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,10 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,25-6,16 (m, 1H), 6,13-6,04 (m, 1H), 5,58 (dd, $J = 2,2, 10,0$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,99-3,82 (m, 1H), 3,45 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 3,22-2,97 (m, 2H), 1,95-1,68 (m, 2H), 1,52-1,19 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 327,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-53



Стадия 1: *трет*-бутил-*N*- (1-проп-2-еноил-4-пиперидил)

[00589] Смесь *трет*-бутил-*N*-(4-пиперидил)карбамата (3 г, 14,98 ммоль, 1 экв.) и DIEA (5,79 г, 44,78 ммоль, 7,8 мл, 2,99 экв.) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 28 °С. Смесь охлаждали до 0 °С и затем по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (1,67 г, 18,40 ммоль, 1,5 мл, 1,23 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 28 °С в течение 6 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,50$) показала, что реагент 1 был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали

остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, $R_f = 0,50$), в результате чего получали *трет*-бутил-N-(1-проп-2-еноил-4-пиперидил)карбамат (1,5 г, 5,31 ммоль, выход 35,4%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 6,90-6,68 (m, 2H), 6,04 (dd, $J = 2,4, 16,6$ Гц, 1H), 5,62 (dd, $J = 2,3, 10,4$ Гц, 1H), 4,22 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4,01-3,85 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,12-3,00 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,19 (t, $J = 11,1$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 198,9 [M-*t*-Bu+H] $^+$.

Стадия 2: 1-(4-амино-1-пиперидил)проп-2-ен-1-он

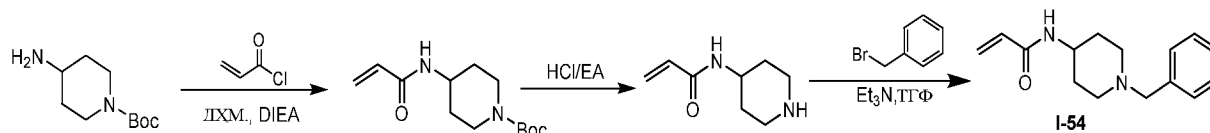
[00590] Раствор *трет*-бутил-N-(1-проп-2-еноил-4-пиперидил-4-пиперидил)карбамата (1,5 г, 5,31 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (20 мл) перемешивали при 28 °C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 1/1) показала, что реагент 1 был полностью израсходован. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 1-(4-амино-1-пиперидил)проп-2-ен-1-он (1,4 г, 3,67 ммоль, выход 69,2%, чистота 50,0%, HCl) в виде светло-желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,25 (br s, 2H), 6,78 (dd, $J = 10,4, 16,8$ Гц, 1H), 6,06 (dd, $J = 2,3, 16,8$ Гц, 1H), 5,65 (dd, $J = 2,4, 10,5$ Гц, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 13,7$ Гц, 1H), 3,22 (dd, $J = 5,1, 10,3$ Гц, 1H), 3,11-3,01 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 1H), 1,92 (d, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H).

Стадия 3: 1-[4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он

[00591] К раствору 1-(4-амино-1-пиперидил)проп-2-ен-1-она (100 мг, 324,24 мкмоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (93,00 мг, 389,07 мкмоль, 60,00 мкл, 1,2 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (207,76 мг, 1,61 ммоль, 280,00 мкл, 4,96 экв.). Смесь перемешивали при 28 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,04% NH $_3$ ·H $_2$ O + 10 mM NH $_4$ HCO $_3$) - ACN]; В%: 32%-62%, 10 мин), получая 1-[4-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (29,78 мг, 95,35 мкмоль, выход 29,4%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ ppm 7,64-7,58 (m, 2H), 7,56-7,51 (m, 2H), 6,74 (dd, $J = 10,8, 16,9$ Гц, 1H), 6,15 (dd, $J = 1,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,70 (dd, $J = 2,0, 10,5$ Гц, 1H), 4,47 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 4,07 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,13 (t, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,86-2,71 (m, 2H), 1,99 (d, $J = 11,7$ Гц,

2H), 1,38-1,24 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 313,0 $[M+H]^+$.

I-54



Стадия 1: *трет*-бутил-4-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилат

[00592] К раствору *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (5 г, 24,97 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли DIEA (4,84 г, 37,45 ммоль, 6,52 мл, 1,5 экв.) при 0 °С, затем добавляли проп-2-еноилхлорид (2,71 г, 29,96 ммоль, 2,44 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 0-30 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,75), в результате чего получали *трет*-бутил-4-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилат (5,3 г, 20,84 ммоль, выход 83,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,04 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,24-6,14 (m, 1H), 6,12-6,03 (m, 1H), 5,57 (dd, *J* = 2,3, 9,9 Гц, 1H), 3,95-3,69 (m, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,73 (dd, *J* = 2,8, 12,6 Гц, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,32-1,14 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 255,1 $[M+H]^+$, 199,0 $[M-t-Bu+H]^+$.

Стадия 2: *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамид

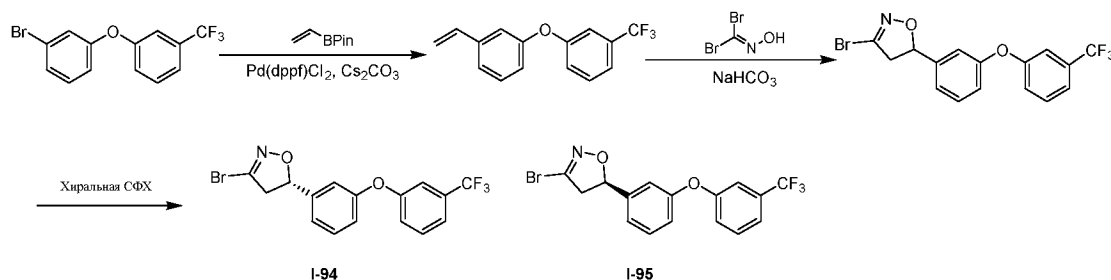
[00593] К раствору *трет*-бутил-4-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 5,11 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) и HCl/EtOAc (4 M, 1,28 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамид (970 мг, 4,83 ммоль, выход 94,6%, чистота 95%, HCl) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,15 (s, 2H), 6,33-6,21 (m, 1H), 6,14-6,03 (m, 1H), 5,57 (dd, *J* = 2,1, 10,1 Гц, 1H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,23 (d, *J* = 12,7 Гц, 2H), 2,98-2,89 (m, 2H), 1,90 (dd, *J* = 3,1, 13,6 Гц, 2H), 1,66 (q, *J* = 10,3 Гц, 2H).

Стадия 3: *N*-(1-бензил-4-пиперидил)проп-2-енамид

[00594] К раствору *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамида (250 мг, 1,54 ммоль, 1 экв.) и бромметилбензола (263,41 мг, 1,54 ммоль, 182,93 мкл, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли

DIEA (398,10 мг, 3,08 ммоль, 536,52 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 20%-50%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-(1-бензил-4-пиперидил)проп-2-енамид (110 мг, 449,31 мкмоль, выход 29,2%, чистота 99,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,99 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,36-7,20 (m, 5H), 6,26-6,15 (m, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,55 (dd, *J* = 2,3, 10,1 Гц, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,74 (d, *J* = 11,7 Гц, 2H), 2,00 (t, *J* = 10,5 Гц, 2H), 1,73 (d, *J* = 10,8 Гц, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H).; ЭР-ЖХМС *m/z* 245,0 [M+H]⁺.

I-94 и I-95



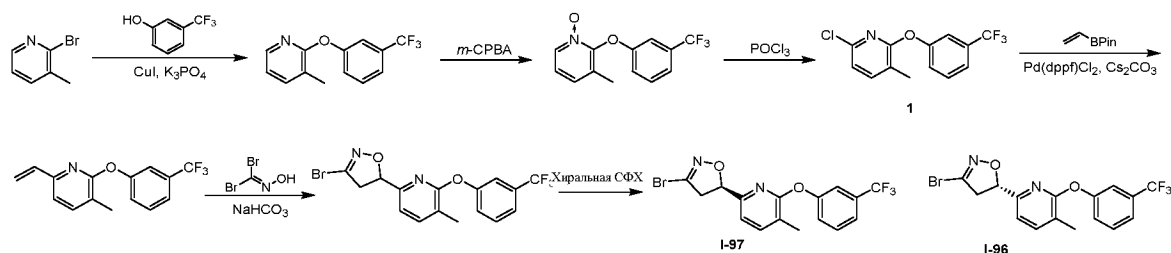
Стадия 1: 1-(Трифторметил)-3-(3-винилфенокси)бензол

[00595] К перемешиваемому раствору 1-бром-3-[3-(трифторметил)фенокси]бензола (1,1 г, 2,08 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (384,67 мг, 2,50 ммоль, 423,64 мкл, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (152,29 мг, 208,14 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (2,03 г, 6,24 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь продували с помощью N₂ в течение 1 мин, затем перемешивали при 100 °С в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3:1, R_f = 0,70) показала, что исходное вещество оставалось и было обнаружено одно новое пятно. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,65), получая 1-(трифторметил)-3-(3-винилфенокси)бензол (461 мг, 1,66 ммоль, выход 79,6%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,69-7,54 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 1,5, 7,8 Гц, 1H), 6,74 (dd, *J* = 10,9, 17,7 Гц, 1H), 5,87 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 5,30 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H).

Стадия 2: (5S)-3-Бром-5-[3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол и (5R)-3-бром-5-[3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол

[00596] К перемешиваемому раствору 1-(трифторметил)-3-(3-винилфенокси)бензола (230 мг, 826,89 мкмоль, 1 экв.) и дибромметанона оксима (335,44 мг, 1,65 ммоль, 2 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (694,65 мг, 8,27 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали через целитную подушку и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60), получая остаток, который отделяли посредством СФХ (колонка: REGIS (s, s) WHELK-O1 (250 мм* 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O IPA]; В%: 25%-25%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-бром-5-[3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (31,26 мг, 80,95 мкмоль, выход 9,8%, чистота 100%, СФХ : R_t = 2,074 мин, ЭИ = 100%, [α]^{30,5}_D = -123,4, MeOH, c = 0,047 г/100 мл) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,65-7,60 (m, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 1,7, 8,1 Гц, 1H), 5,73 (dd, J = 9,2, 10,6 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 10,8, 17,6 Гц, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 385,9, 387,9 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-бром-5-[3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (44,06 мг, 110,67 мкмоль, выход 13,4%, чистота 97%, СФХ : R_t = 2,525 мин, ЭИ = 100%, [α]^{30,5}_D = +169,5, MeOH, c = 0,039 г/100 мл) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,66-7,59 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,47 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 1,6, 8,2 Гц, 1H), 5,73 (dd, J = 9,3, 10,5 Гц, 1H), 3,77 (dd, J = 10,9, 17,5 Гц, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 385,8, 387,8 [M+H]⁺.

I-96 и I-97



Стадия 1: 3-Метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин

[00597] Смесь 3-(трифторметил)фенола (2,0 г, 12,34 ммоль, 1,48 мл, 1 экв.), 2-бром-3-метилпиридина (1,70 г, 9,87 ммоль, 1,10 мл, 0,8 экв.), CuI (117,48 мг, 616,87 мкмоль, 0,05 экв.), K₃PO₄ (5,24 г, 24,67 ммоль, 2 экв.) и 2-пиколиновой кислоты (151,89 мг, 1,23 ммоль, 0,1 экв.) в ДМСО (40 мл) дегазировали и продували посредством N₂ три раза, и смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду (40 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (От ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, R_f = 0,52), получая 3-метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин (900 мг, 3,53 ммоль, выход 28,6%, чистота 99,4%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,00 (dd, J = 1,2, 5,1 Гц, 1H), 7,60-7,38 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 4,9, 7,2 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 254,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-метил-1-оксидо-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин

[00598] К раствору 3-метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридина (900 мг, 3,54 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли *m*-CPBA (3,60 г, 17,71 ммоль, чистота 85%, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Добавляли нас. водный раствор Na₂S₂O₃ (30 мл) и водный раствор NaHCO₃ (4 М, 30 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 3-метил-1-оксидо-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин (953 мг, 2,76 ммоль, выход 78,0%, чистота 78,0%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета, которое применяли на следующем этапе непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 2,31-2,37 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,22 Гц, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,36-7,41 (m, 3H), 8,36 (d, J = 6,26 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 270,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 6-Хлор-3-метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин

[00599] Смесь 3-метил-1-оксидо-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин-1-ия (900 мг, 2,61 ммоль, 1 экв.) и POCl₃ (32,68 г, 213,14 ммоль, 19,81 мл, 81,74 экв.) перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который охлаждали до 0 °С, гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50

мл), экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,70), получая 6-хлор-3-метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин (700 мг, 1,50 ммоль, выход 57,6%, чистота 61,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,51 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 287,9, 289,9 [M+H]⁺.

Стадия 4: 3-метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин

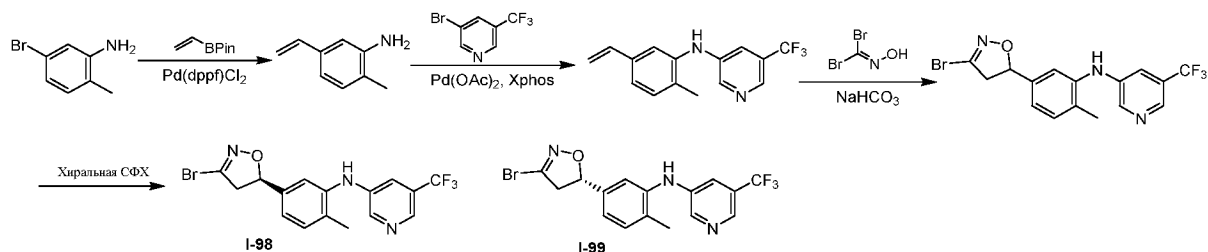
[00600] К раствору 6-хлор-3-метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридина (700 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (347,42 мг, 2,26 ммоль, 382,62 мкл, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (979,96 мг, 3,01 ммоль, 2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (110,04 мг, 150,38 мкмоль, 0,1 экв.) и H₂O (5 мл). Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и добавляли H₂O (40 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, R_f = 0,55), получая 3-метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин (380 мг, 1,02 ммоль, выход 67,9%, чистота 75%) в виде красной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,44-7,36 (m, 5H), 6,93 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 10,6, 17,2 Гц, 1H), 5,95 (dd, J = 1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 2,33 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 280,0 [M+H]⁺.

Стадия 5: (5R)-3-бром-5-[5-метил-6-[3-(трифторметил)феноксипиридин]-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-3-бром-5-[5-метил-6-[3-(трифторметил)феноксипиридин]-4,5-дигидроизоксазол

[00601] К раствору 3-метил-2-[3-(трифторметил)феноксипиридин]-6-винил-пиридина (350,0 мг, 940,00 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (789,69 мг, 9,40 ммоль, 10,0 экв.) и оксим дибромметанона (381,3 мг, 1,89 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5:1, R_f = 0,47) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали и добавляли H₂O (30 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл),

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc =1/0 до 5/1, $R_f = 0,47$), получая продукт, который отделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ЕТОН]; В%: 15%-15%, мин), получая (5*R*)-3-бром-5-[5-метил-6-[3-(трифторметил)фенокси]-2-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол (42,61 мг, 106,21 мкмоль, выход 11,3%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,251$ мин, ЭИ = 99,48%, $[\alpha]^{29,7}_D = +136$ (MeOH, $c = 0,050$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59 (dd, $J = 0,8, 7,4$ Гц, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,51 (dd, $J = 6,8, 10,4$ Гц, 1H), 3,47-3,30 (m, 2H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 400,9, 402,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и (5*S*)-3-бром-5-[5-метил-6-[3-(трифторметил)фенокси]-2-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол (45,53 мг, 113,5 мкмоль, выход 12,1%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 1,853$ мин, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{29,8}_D = -126$ (MeOH, $c = 0,050$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 7,54-7,38 (m, 3H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,51 (dd, $J = 7,0, 10,6$ Гц, 1H), 3,47-3,30 (m, 2H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 400,9, 402,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-98 и I-99



Стадия 1: 2-метил-5-виниланилин

[00602] К смеси 5-бром-2-метил-анилина (1,5 г, 8,06 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1,49 г, 9,67 ммоль, 1,64 мл, 1,2 экв.) и Cs_2CO_3 (7,88 г, 24,19 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) и H_2O (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl_2 (589,93 мг, 806,24 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали и продували посредством N_2 три раза и перемешивали при 110 °С в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и затем добавляли воду (40 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали NaCl (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ $\text{EtOAc} = 1/0$ до 5/1, $R_f = 0,44$), получая 2-метил-5-виниланилин (604 мг,

4,17 ммоль, выход 51,8%, чистота 92%) в виде красной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,07-6,98 (m, 1H), 6,81-6,73 (m, 2H), 6,68-6,57 (m, 1H), 5,66 (dd, $J = 0,8, 17,6$ Гц, 1H), 5,16 (dd, $J = 0,8, 11,0$ Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,20-2,15 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 134,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *N*-(2-метил-5-винилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин

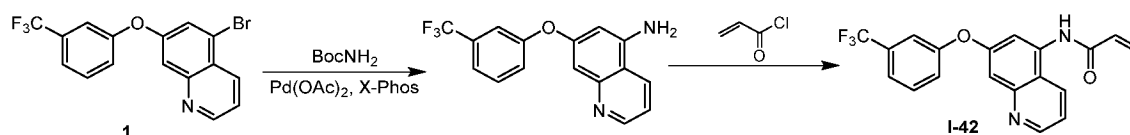
[00603] Смесь 2-метил-5-виниланилина (300,0 мг, 2,07 ммоль, 1 экв.), 3-бром-5-(трифторметил)пиридина (468,31 мг, 2,07 ммоль, 1 экв.), *t*-BuONa (398,30 мг, 4,14 ммоль, 2,0 экв.), RuPhos (193,39 мг, 414,45 мкмоль, 0,2 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (189,76 мг, 207,22 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (20,0 мл) перемешивали при 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и затем добавляли нас. водный раствор NaHCO_3 (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc=1/0 до 5/1, $R_f = 0,41$), получая *N*-(2-метил-5-винилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (420 мг, 1,39 ммоль, выход 67,0%, чистота 92%) в виде твердого вещества красного цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,42-8,31 (m, 2H), 7,22 (s, 2H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,65 (dd, $J = 11,0, 17,6$ Гц, 1H), 5,68 (d, $J = 17,6$ Гц, 2H), 5,23 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,27-2,20 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 279,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: *N*-[5-[(5*R*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метилфенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-амин и *N*-[5-[(5*S*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метилфенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-амин

[00604] К раствору *N*-(2-метил-5-винилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (400,0 мг, 1,32 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (10,0 мл) добавляли NaHCO_3 (1,11 г, 13,22 ммоль, 10,0 экв.) и дибромметанона оксим (536,47 мг, 2,64 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, $R_f = 0,20$), получая продукт, который отделяли с помощью СФХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ЕТОН]; В%: 50%-50%, мин), получая *N*-[5-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метилфенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (17,52 мг, 43,78 мкмоль, выход 3,3%, 100%

чистота, СФХ: $R_t = 1,155$ мин, ЭИ = 99,66%, $[\alpha]^{29,8}_D = +153,333$ (MeOH, $c = 0,030$ г/100 мл)) в виде желтого масла. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,38 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 5,68-5,57 (m, 2H), 3,61 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Гц, 1H), 3,18 (dd, $J = 9,0, 17,2$ Гц, 1H), 2,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ и *N*-[5-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метилфенил]-5-(трифторметил)пиридин-3-амин (35,84 мг, 89,11 мкмоль, выход 6,7%, чистота 99,5%, СФХ: $R = 0,666$ мин, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{29,7} = -140$ (MeO, $c = 0,020$ г/100 мл)) в виде масла желтого цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,38 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,42-8,33 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 5,68-5,56 (m, 2H), 3,61 (dd, $J = 11,0, 17,2$ Гц, 1H), 3,18 (dd, $J = 8,8, 17,4$ Гц, 1H), 2,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-42



Стадия 1: 7-[3-(Трифторметил)фенокси]хинолин-5-амин

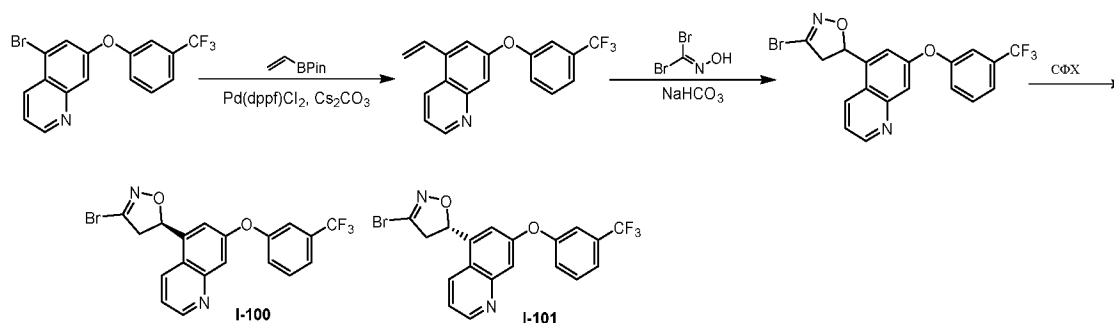
[00605] К смеси 5-бром-7-[3-(трифторметил)фенокси]хинолина (500 мг, 1,22 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутилкарбамата (715,96 мг, 6,11 ммоль, 5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,19 г, 3,67 ммоль, 3 экв.) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27,44 мг, 122,23 мкмоль, 0,1 экв.) и XPhos (58,27 мг, 122,23 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/ $\text{EtOAc} = 9/1$, ТСХ: ПЭ/ $\text{EtOAc} = 1/1$, $R_f = 0,6$), в результате чего получали 7-[3-(трифторметил)фенокси]хинолин-5-амин (200 мг, 525,86 мкмоль, выход 43,0%, чистота 80,0%) в виде масла желтого цвета. $^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,73 (dd, $J = 1,5, 4,1$ Гц, 1H), 8,49 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,68-7,64 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,30 (dd, $J = 4,3, 8,4$ Гц, 1H), 6,62 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,29 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 305,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *N*-[7-[3-(Трифторметил)фенокси]-5-хинолил]проп-2-енамид

[00606] К раствору 7-[3-(трифторметил)фенокси]хинолин-5-амина (200 мг, 525,86

мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (135,93 мг, 1,05 ммоль, 183,19 мкл, 2 экв.) и проп-2-еноилхлорид (71,39 мг, 788,78 мкмоль, 64,32 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN]; В%: 49%-69%, 10 мин) и лиофилизировали, получая *N*-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-хинолил]проп-2-енамид (47,42 мг, 132,34 мкмоль, выход 25,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,82 (dd, *J* = 2,0, 4,5 Гц, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* = 4,5, 9,0 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 6,65 (dd, *J* = 10,5, 16,9 Гц, 1H), 6,46 (dd, *J* = 1,5, 16,9 Гц, 1H), 5,89 (dd, *J* = 1,5, 10,5 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 359,0 [M+H]⁺.

I-100 и I-101



Стадия 1: 7-[3-(Трифторметил)фенокси]-5-винилхинолин

[00607] К смеси 5-бром-7-[3-(трифторметил)фенокси]хинолина (320 мг, 782,29 мкмоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (722,91 мг, 4,69 ммоль, 796,15 мкл, 6 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2 M, 1,17 мл, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (57,24 мг, 78,23 мкмоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в микроволновой печи (0 бар) в течение 1 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H₂O (5 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,40), получая 7-[3-(трифторметил)фенокси]-

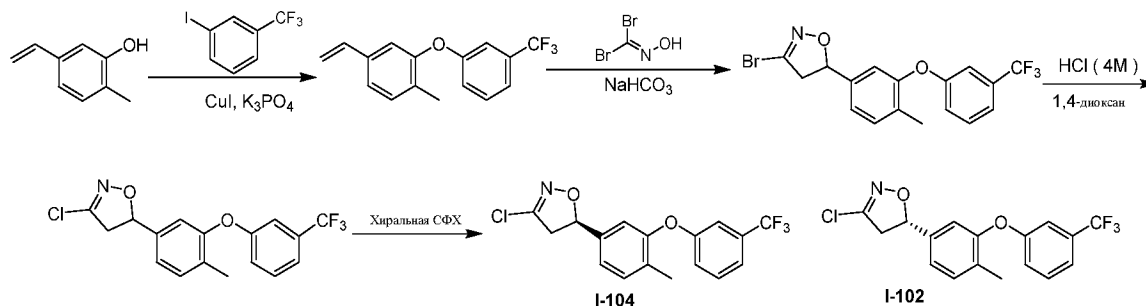
5-винилхинолин (150 мг, 428,18 мкмоль, выход 54,7%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,89 (dd, $J = 1,5, 4,0$ Гц, 1H), 8,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,64-7,47 (m, 5H), 7,36 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6,01 (d, $J = 17,5$ Гц, 1H), 5,61 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 316,0 [M+H] $^+$

Стадия 2: (5R)-3-Бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-хинолил]-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-хинолил]-4,5-дигидроизоксазол

[00608] К раствору 7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-винилхинолина (150 мг, 428,18 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (359,71 мг, 4,28 ммоль, 10 экв.) и дибромометанона оксим (173,70 мг, 856,36 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,40), а затем с помощью препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC(250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 40%-40%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, получая (5R)-3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-хинолил]-4,5-дигидроизоксазол (30,42 мг, 69,58 мкмоль, выход 16,3%, чистота 100,0%, R_t = 1,617, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{30,4}_D = +24,488$ (MeOH, c = 0,109 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,96-8,87 (m, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,30 (dd, $J = 9,0, 11,1$ Гц, 1H), 3,87 (dd, $J = 11,0, 17,0$ Гц, 1H), 3,28 (dd, $J = 8,5, 17,0$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 436,9, 438,9. [M+H] $^+$. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-хинолил]-4,5-дигидроизоксазол (29,00 мг, 66,33 мкмоль, выход 15,49%, чистота 100%, R_t = 2,635, ЭИ = 99,86%, $[\alpha]^{30,4}_D = -9,992$ (MeOH, c = 0,088 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,91 (dd, $J = 1,5, 4,2$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,44 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,30 (dd, $J =$

9,0, 11,0 Гц, 1H), 3,87 (dd, $J = 11,0, 17,0$ Гц, 1H), 3,28 (dd, $J = 8,5, 17,0$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 436,9, 438,9, $[M+H]^+$.

I-102 и I-104



Стадия 1: 1-метил-2-(3-(трифторметил)фенокси)-4-винилбензол

[00609] К раствору 2-метил-5-винилфенола (981,31 мг, 6,87 ммоль, 1,1 экв.) в ДМСО (30 мл) добавляли 1-йод-3-(трифторметил)бензол (1,7 г, 6,25 ммоль, 899,47 мкл, 1 экв.), CuI (59,51 мг, 312,49 мкмоль, 0,05 экв.), K_3PO_4 (2,65 г, 12,50 ммоль, 2,0 экв.) и 2-пиколиновую кислоту (76,94 мг, 624,99 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120 °С в течение 16 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 100/1, $R_f = 0,6$) показала, что реакция была завершена. Смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 100/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 100/1, $R_f = 0,6$), получая 1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]-4-винилбензол (1,3 г, 3,74 ммоль, выход 59,8%, чистота 80,0%) в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,52-7,50 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 3H), 6,68 (d, $J = 10,8, 17,6$ Гц, 1H), 5,70 (d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 5,20 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,17 (s, 3H).

Стадия 2: 3-бром-5-(4-метил-3-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)-4,5-дигидроизоксазол

[00610] К раствору дибромметанонового оксима (1,02 г, 5,05 ммоль, 1,2 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли $NaHCO_3$ (3,53 г, 42,05 ммоль, 10 экв.) и 1-метил-2-[3-(трифторметил)фенокси]-4-винилбензол (1,3 г, 4,20 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 16 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,56$), получая 3-бром-5-[4-метил-3-[3-

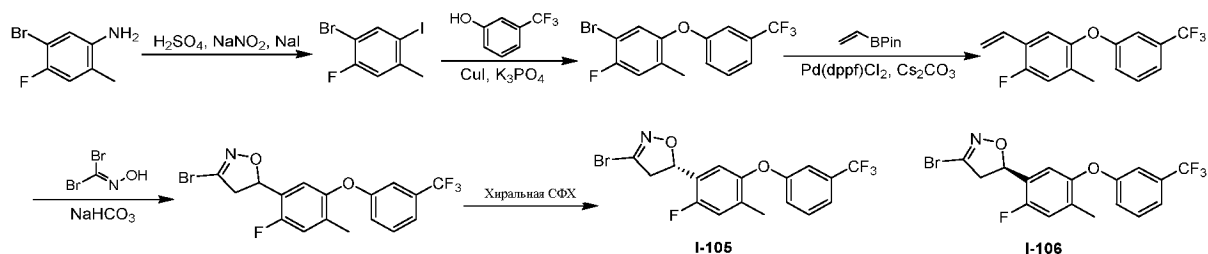
(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (270 мг, 665,24 мкмоль, выход 15,8%, чистота 98,6%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,45-7,38 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,61 (dd, $J = 9,4, 10,6$ Гц, 1H), 3,59 (dd, $J = 11,0, 17,2$ Гц, 1H), 3,17 (dd, $J = 9,0, 17,2$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 401,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (S)-3-Хлор-5-(4-метил-3-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)-4,5-дигидроизоксазол и (R)-3-хлор-5-(4-метил-3-(3-(трифторметил)фенокси)фенил)-4,5-дигидроизоксазол

[00611] К раствору 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазола (150 мг, 369,58 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли хлористый водород (1,02 г, 27,98 ммоль, 1 мл, 75,70 экв.) (4 М в воде). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250мм*30мм ,5мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 20%-20%), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (100 мл) и H_2O (100 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-хлор-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (14,22 мг, 38,43 мкмоль, выход 10,4%, чистота 96,1%, СФХ: $R_t = 1,71$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{24,2}_D = -70$ (MeOH, $c = 0,020$ г/100 мл)) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,55-7,49 (m, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,19 (dd, $J = 1,5, 7,8$ Гц, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,77-5,70 (m, 1H), 3,65 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Гц, 1H), 3,18 (dd, $J = 9,3, 17,4$ Гц, 1H), 2,20 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 356,0, 358,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-хлор-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (21,42 мг, 60,21 мкмоль, выход 16,3%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,876$, ЭИ = 100,0%, $[\alpha]^{24,2}_D = +10$ (MeOH, $c = 0,020$ г/100 мл)) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,52 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,74 (t, $J = 10,2$ Гц, 1H), 3,65 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Гц, 1H), 3,24-

3,13 (m, 1H), 2,20 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 355,9, 357,9 $[M+H]^+$.

I-105 и I-106



Стадия 1: 1-бром-2-фтор-5-йод-4-метилбензол

[00612] К раствору 5-бром-4-фтор-2-метиланилина (3 г, 14,70 ммоль, 1 экв.) в MeCN (30 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли H₂SO₄ (3,56 г, 36,32 ммоль, 1,94 мл, 2,47 экв.), растворенную в H₂O (5 мл). После перемешивания в течение 5 мин, по каплям добавляли раствор NaNO₂ (2,03 г, 29,41 ммоль, 2 экв.) в H₂O (5 мл), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин при 0 °С. Затем добавляли раствор NaI (8,82 г, 58,81 ммоль, 4 экв.) в H₂O (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 20 минут при 25 °С. К смеси добавляли воду (100 мл) и подвергали экстракции с использованием этилацетата (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 200/1 до 100/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 100/1, R_f = 0,52), получая 1-бром-2-фтор-5-йод-4-метилбензол (4,6 г, 13,15 ммоль, выход 89,4%, чистота 90%), получали в виде жидкости красного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,10 (d, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,42 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 3H).

Стадия 2: 1-бром-2-фтор-4-метил-5-[3-(трифторметил)фенокси]бензол

[00613] К раствору 1-бром-2-фтор-5-йод-4-метилбензола (1,5 г, 4,29 ммоль, 1 экв.) и 3-(трифторметил)фенола (590,69 мг, 3,64 ммоль, 437,55 мкл, 0,85 экв.) в ДМСО (15 мл) добавляли CuI (40,82 мг, 214,34 мкмоль, 0,05 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (42,22 мг, 342,94 мкмоль, 0,08 экв.) и K₃PO₄ (1,52 г, 7,16 ммоль, 1,67 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (50 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на

силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 200/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,40), получая 1-бром-2-фтор-4-метил-5-[3-(трифторметил)феноксид]бензол (1 г, 2,01 ммоль, выход 46,8%, чистота 70%) в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,54-7,51 (m, 1H), 7,39 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,10 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 2,19-2,14 (m, 3H).

Стадия 3: 1-Фтор-5-метил-4-[3-(трифторметил)феноксид]-2-винилбензол

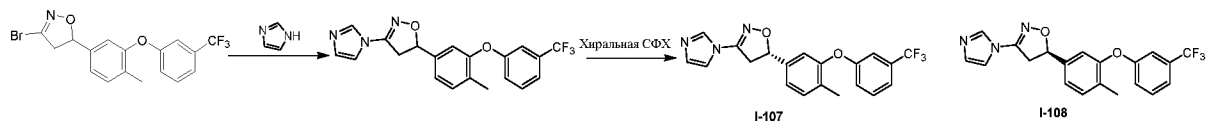
[00614] К раствору 1-бром-2-фтор-4-метил-5-[3-(трифторметил)феноксид]бензола (1 г, 2,01 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (463,21 мг, 3,01 ммоль, 510,14 мкл, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (146,71 мг, 200,51 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (1,96 г, 6,02 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 200/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,39), получая 1-фтор-5-метил-4-[3-(трифторметил)феноксид]-2-винилбензол (350 мг, 945,12 мкмоль, выход 47,1%, чистота 80%) бесцветное масло. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,50 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 4,8, 9,2 Гц, 2H), 6,84-6,78 (m, 1H), 5,76 (d, J = 17,9 Гц, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 2,15 (s, 3H).

Стадия 4: (5S)-3-Бром-5-[2-фтор-4-метил-5-[3-(трифторметил)феноксид]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (5R)-3-Бром-5-[2-фтор-4-метил-5-[3-(трифторметил)феноксид]фенил]-4,5-дигидроизоксазол

[00615] К раствору 1-фтор-5-метил-4-[3-(трифторметил)феноксид]-2-винилбензола (350 мг, 945,12 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (793,99 мг, 9,45 ммоль, 367,59 мкл, 10 экв.) и оксим дибромметанона (287,55 мг, 1,42 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 200/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,38),

получая продукт. Этот продукт отделяли посредством СФХ (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O IPA]; В%: 20%-20%, мин), получая пик 1 (R_t = 1,679 мин, ЭИ = 100%) и пик 2 (R_t = 2,064 мин, ЭИ = 100%). Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[2-фтор-4-метил-5-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (77,64 мг, 185,66 мкмоль, выход 19,6%, чистота 100%, СФХ: R_t = 1,679, ЭИ = 100%, [α]^{28,3D} = -198,068 (MeOH, c = 0,0414 г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,54-7,48 (m, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 5,82 (dd, J = 8,5, 11,1 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,2, 17,5 Гц, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 418,1, 420,1 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[2-фтор-4-метил-5-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (74,74 мг, 176,76 мкмоль, выход 18,7%, чистота 98,9%, СФХ: R_t = 2,064, ЭИ = 100%, [α]^{28,3D} = +185,941 (MeOH, c = 0,0441 г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,51 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 2,2, 8,3 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 5,82 (dd, J = 8,4, 11,1 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 11,1, 17,4 Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 418,1, 420,1 [M+H]⁺.

I-107 и I-108



Стадия 1: 3-имидазол-1-ил-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол

[00616] Смесь 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазола (300 мг, 584,72 мкмоль, 1 экв.), имидазола (199,03 мг, 2,92 ммоль, 26,48 мкл, 5 экв.) и Cs₂CO₃ (571,54 мг, 1,75 ммоль, 3 экв.) в MeCN (12 мл) перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,28) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x

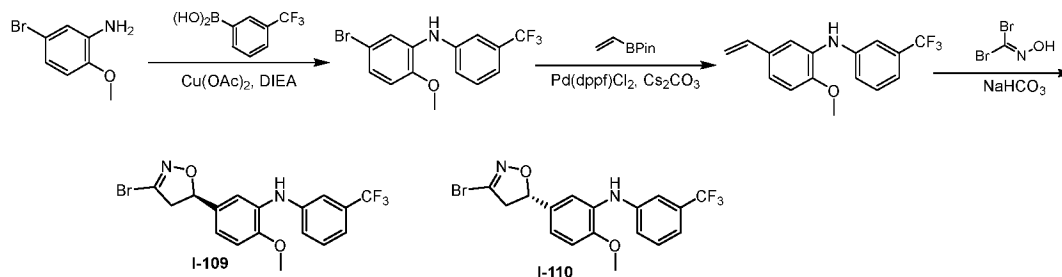
3). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,28), получая 3-имидазол-1-ил-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)феноксифенил]-4,5-дигидроизоксазол (150 мг, 386,47 мкмоль, выход 66,0%, чистота 99,8%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 7,32-7,31 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 1H), 6,99 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,82-5,77 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 388,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: (5S)-3-Имидазол-1-ил-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)феноксифенил]-4,5-дигидроизоксазол и (5R)-3-Имидазол-1-ил-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)феноксифенил]-4,5-дигидроизоксазол

[00617] 3-Имидазол-1-ил-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)феноксифенил]-4,5-дигидроизоксазол (150 мг, 386,47 мкмоль, 1 экв.) отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ЕtОН]; В%: 25%-25%, мин), в результате чего получали пик 1 (3,357) и пик 2 (3,507). Пик 2 дополнительно разделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ЕtОН]; В%: 30%-30%, мин), в результате чего получали пик 2 (3,507). Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-имидазол-1-ил-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)феноксифенил]-4,5-дигидроизоксазол (22,94 мг, 59,22 мкмоль, выход 15,3%, чистота 100%) (СФХ: R_t = 3,348, ЭИ = 99,78%, [α]^{27,3}_D = - 254,901 (MeOH, c = 0,051 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,50 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 1,4, 7,9 Гц, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 5,83 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 3,97 (dd, J = 10,7, 16,8 Гц, 1H), 3,55 (dd, J = 9,2, 16,9 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 281,1 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-имидазол-1-ил-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)феноксифенил]-4,5-дигидроизоксазол (24,17 мг, 61,40 мкмоль, выход 15,8%, чистота 98,4%) (СФХ: R_t = 3,507, ЭИ = 94,76%, [α]^{27,1}_D = + 164,417 (MeOH, c = 0,1002 г/100 мл)) в виде твердого вещества

белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,59 (t, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J = 1,7, 7,8$ Гц, 1H), 7,16-7,06 (m, 4H), 5,83 (t, $J = 9,9$ Гц, 1H), 3,97 (dd, $J = 10,7, 16,9$ Гц, 1H), 3,55 (dd, $J = 9,3, 16,9$ Гц, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 281,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-109 и I-110



Стадия 1: 5-бром-2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00618] Смесь 5-бром-2-метоксианилина (500 мг, 2,47 ммоль, 1 экв.), [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (470,00 мг, 2,47 ммоль, 1 экв.), DIEA (639,65 мг, 4,95 ммоль, 862,06 мкл, 2 экв.) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (539,38 мг, 2,97 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл), затем проводили экстракцию с помощью ДХМ (100 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 10/1, $R_f = 0,26$), получая 5-бром-2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (650 мг, 1,82 ммоль, выход 73,6%, чистота 97,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,43-7,41 (m, 1H), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,00 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,88 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 345,9, 347,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 2-Метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилин

[00619] Смесь 5-бром-2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (600 мг, 1,68 ммоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (388,12 мг, 2,52 ммоль, 427,44 мкл, 1,5 экв.) и Cs_2CO_3 (1,10 г, 3,36 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) и H_2O (3 мл) дегазировали с помощью N_2 , добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (61,51 мг, 84,00 мкмоль, 0,05 экв.) и затем нагревали до 100 °С в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над

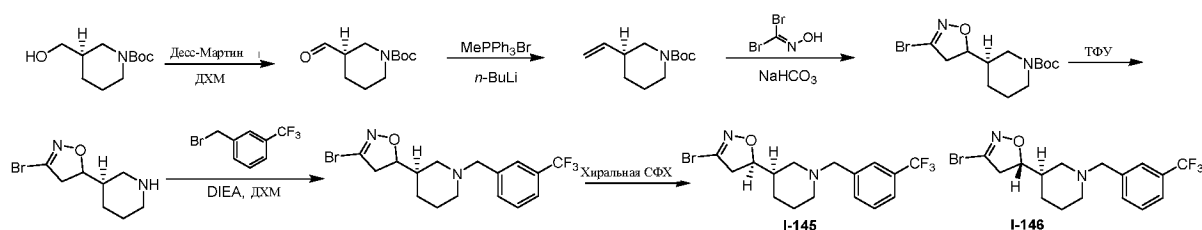
Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,36), получая 2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилин (270 мг, 828,55 мкмоль, выход 49,3%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,43-7,34 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,98 (dd, *J* = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,64 (dd, *J* = 10,9, 17,5 Гц, 1H), 6,21 (br s, 1H), 5,58 (dd, *J* = 0,6, 17,5 Гц, 1H), 5,14 (dd, *J* = 0,6, 10,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 294,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-[(5*S*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин и 5-[(5*R*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00620] К раствору 2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилина (270 мг, 828,55 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (696,07 мг, 8,29 ммоль, 10 экв.) и оксим дибромметанона (252,09 мг, 1,24 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,44), получая продукт. Этот продукт отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 40%-40%, мин), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (66,73 мг, 154,77 мкмоль, выход 18,6%, чистота 96,3%) (СФХ: R_t = 1,178, ЭИ = 100%, [α]^{28,3D} = + 191,78 (MeOH, c = 0,073 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,42-7,37 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,93-6,90 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,59 (dd, *J* = 9,3, 10,7 Гц, 1H), 3,98-3,86 (m, 3H), 3,57 (dd, *J* = 10,8, 17,2 Гц, 1H), 3,20 (dd, *J* = 9,2, 17,3 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 415,1, 417,1 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который

растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метокси-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (66,73 мг, 154,77 мкмоль, выход 18,6%, чистота 96,3%) (СФХ: R_t = 1,712, ЭИ = 99,88%, [α]^{28,3D} = -209,52 (MeOH, c = 0,063 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,42-7,37 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,59 (dd, J = 9,3, 10,7 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 10,8, 17,3 Гц, 1H), 3,20 (dd, J = 9,2, 17,3 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 415,1, 417,1 [M+H]⁺.

I-145 и I-146



Стадия 1: *трет*-бутил-(3*R*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилат

[00621] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (4 г, 18,58 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (11,03 г, 26,01 ммоль, 8,05 мл, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,45), получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилат (2,8 г, 9,72 ммоль, выход 52,3%, чистота 74,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,62-9,55 (m, 1H), 3,82-3,61 (m, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,07 (t, J = 9,5 Гц, 1H), 2,45 (tt, J = 4,2, 8,1 Гц, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,36 (br s, 1H).

Стадия 2: *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпиперидин-1-карбоксилат

[00622] К раствору метил(трифенил)фосфония бромида (2,66 г, 7,46 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (10 мл) охлаждали до -78 °С, затем добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 2,98 мл, 1,3 экв.) по каплям в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до -78 °С и медленно добавляли раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-формилпиперидин-1-карбоксилат (1,4 г, 5,74 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при 27 °С в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над

Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,65), в результате чего получали *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпиперидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,70 ммоль, выход 29,7%, чистота 90,0%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 5,72 (d, *J* = 6,5, 10,6, 17,4 Гц, 1H), 5,11-4,95 (m, 2H), 3,77 (d, *J* = 13,2 Гц, 2H), 2,81-2,64 (m, 1H), 2,05 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 1,75 (d, *J* = 11,7 Гц, 1H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,87-0,82 (m, 2H).

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[00623] К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпиперидин-1-карбоксилата (360 мг, 1,70 ммоль, 1 экв.) и дибромметанона оксима (380,13 мг, 1,87 ммоль, 1,1 экв.) в EtOAc (15 мл) добавляли NaHCO₃ (1,43 г, 17,04 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40), получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (360 мг, 1,03 ммоль, выход 60,2%, чистота 95,0%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,50 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,25 (dt, *J* = 10,6, 17,9 Гц, 1H), 3,00 (dd, *J* = 8,4, 16,5 Гц, 1H), 2,75 (s, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (s, 10H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H).

Стадия 4: 3-бром-5-[(3*R*)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

[00624] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (320 мг, 960,32 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл, 42,19 экв.) при 30 °С. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 1 часа. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,05) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-бром-5-[(3*R*)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (330 мг, 950,66 мкмоль, выход 99,0%, чистота не определена, ТФУ) в виде бесцветной смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,49 (br s, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 4,59-4,49 (m, 1H), 3,62 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 3,36 (td, *J* = 10,1, 17,5 Гц, 2H), 3,02 (td, *J* = 7,4, 17,4 Гц, 2H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,18 (d, *J* = 10,3 Гц, 2H), 1,94 (dd, *J* = 3,2, 6,6 Гц,

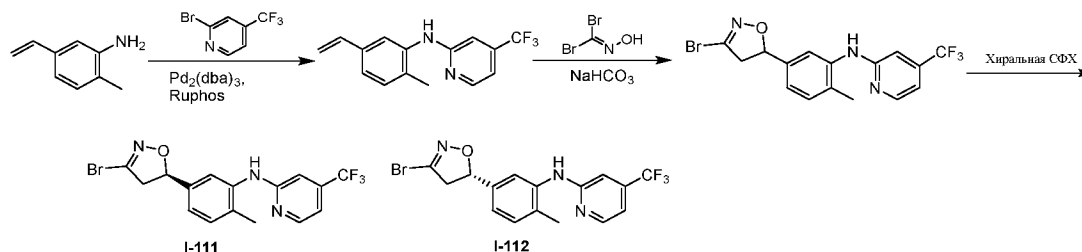
1H).

Стадия 5: (5S)-3-бром-5-[(3R)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол и (5R)-3-бром-5-[(3R)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

[00625] К раствору 3-бром-5-[(3R)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазола (330 мг, 950,66 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и DIEA (614,33 мг, 4,75 ммоль, 827,94 мкл, 5 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (275 мг, 1,15 ммоль, 175,16 мкл, 1,21 экв.) при 30 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40). Желаемое соединение концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток (120 мг, чистота 90%), который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 10%-10%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-бром-5-[(3R)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (55,30 мг, 140,08 мкмоль, выход 14,7%, чистота 99,1%, СФХ: R_t = 1,849, D_r = 97,02%, [α]^{28,4}_D = -81,48 (CHCl₃, c = 0,054 г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 4,66-4,55 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 10,7, 17,1 Гц, 1H), 2,91 (dd, J = 9,0, 17,1 Гц, 1H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,28-1,20 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 391,1, 393,1 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-бром-5-[(3R)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (33,70 мг, 83,99 мкмоль, выход 8,8%, чистота 97,5%, СФХ: R_t = 2,141, D_r = 97,22%, [α]^{28,5}_D = +76,19 (CHCl₃, c = 0,021 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,57 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,46-7,41 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 10,5, 17,2 Гц, 1H), 3,05-2,91 (m, 2H),

2,80-2,70 (m, 1H), 2,05-1,88 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 3H), 1,57 (s, 9H), 1,06 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 391,1, 393,1 $[M+H]^+$.

I-111 и I-112



Стадия 1: *N*-(2-метил-5-винилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

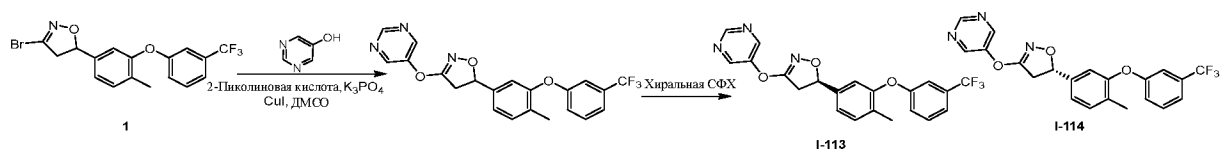
[00626] К перемешиваемому раствору 2-метил-5-виниланилина (300 мг, 2,07 ммоль, 1 экв.) и 2-бром-4-(трифторметил)пиридина (468,31 мг, 2,07 ммоль, 1 экв.) в толуоле (9 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (189,76 мг, 207,22 мкмоль, 0,1 экв.), RuPhos (193,39 мг, 414,45 мкмоль, 0,2 экв.), *t*-BuONa (398,30 мг, 4,14 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали до остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,65$), получая *N*-(2-метил-5-винилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амин (470 мг, 871,52 мкмоль, выход 42,0%, чистота 51,6%) в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,26 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,93 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 6,69-6,63 (m, 1H), 5,79-5,71 (m, 1H), 5,26-5,20 (m, 1H), 2,19 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 279,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *N*-[5*R*-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-метилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин и *N*-[5*S*-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-метилфенил]-4-(трифторметил)пиридин-2-амин

[00627] К раствору *N*-(2-метил-5-винилфенил)-4-(трифторметил)пиридин-2-амина (240 мг, 445,03 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (6 мл) добавляли дибромметанона оксим (180,53 мг, 890,07 мкмоль, 2 экв.) и $NaHCO_3$ (373,87 мг, 4,45 ммоль, 10 экв.). Смесь продували посредством N_2 в течение 2 мин и перемешивали при 25 °С в течение 12 ч под воздействием микроволнового излучения. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $NH_3 \cdot H_2O$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 49%-79%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали,

получая соединение, которое отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O EtOH]; В%: 25%-25%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[5*R*-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-метилфенил]-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин (27,01 мг, 67,49 мкмоль, выход 15,1%, чистота 100%, СФХ: R_t = 1,113 мин, ЭИ = 97,88%, [α]^{28,3}_D = +156,25, MeOH, c = 0,032 г/100 мл) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,65 (dd, *J* = 9,3, 10,5 Гц, 1H), 3,75 (dd, *J* = 10,8, 17,6 Гц, 1H), 3,27 (dd, *J* = 9,0, 17,4 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 400,0, 402,1 [M+H]⁺. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[5*S*-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-метилфенил]-4-(трифторметил)пиримидин-2-амин (18,97 мг, 47,40 мкмоль, выход 10,6%, чистота 100%, СФХ : R_t = 1,290 мин, ЭИ = 100%, [α]^{28,0}_D = -133,33, MeOH, c = 0,033 г/100 мл) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,09-7,03 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,66 (dd, *J* = 9,3, 10,5 Гц, 1H), 3,76 (dd, *J* = 10,9, 17,5 Гц, 1H), 3,28 (dd, *J* = 9,2, 17,5 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 400,0, 402,1 [M+H]⁺.

I-113 и I-114

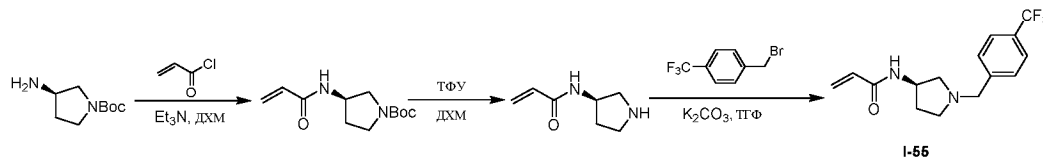


Стадия 1: (5*R*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-пиримидин-5-илокси-4,5-дигидроизоксазол и (5*S*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-пиримидин-5-илокси-4,5-дигидроизоксазол

[00628] К перемешиваемому раствору 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазола (250 мг, 487,27 мкмоль, 1 экв.) и пиримидин-5-ола (51,50 мг, 536,00 мкмоль, 1,1 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли 2-пиколиновую кислоту (4,80 мг, 38,98 мкмоль, 0,08 экв.), K₃PO₄ (175,84 мг, 828,36 мкмоль, 1,7 экв.) и CuI (4,64 мг, 24,36 мкмоль, 0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл) и подвергали

экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,45), получая неочищенный продукт, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O IPA]; В%: 25%-25%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-пиримидин-5-илокси-4,5-дигидроизоксазол (17,98 мг, 43,29 мкмоль, выход 8,9%, чистота 100%, СФХ: R_t = 0,924 мин, ЭИ = 99,92%, [α]^{27,4}_D = +28,571 (MeOH, c = 0,035 г/100 мл)) в виде красного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,91-8,85 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 1,2, 7,9 Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,75 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 10,4, 16,8 Гц, 1H), 3,28 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 416,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-пиримидин-5-илокси-4,5-дигидроизоксазол (24,36 мг, 58,65 мкмоль, выход 12,0%, чистота 100%, СФХ: R_t = 1,117 мин, ЭИ = 94,82%, [α]^{27,4}_D = -16,667 (MeOH, c = 0,024 г/100 мл)) в виде красного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ ppm 9,02 (s, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,07 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 5,75 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 3,69 (dd, J = 10,3, 16,9 Гц, 1H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 416,0 [M+H]⁺.

I-55



Стадия 1: *трет*-бутил-(3*R*)-3-(проп-2-еноиламино)пирролидин-1-карбоксилат

[00629] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (500,00 мг, 2,68 ммоль, 455,37 мкл, 1 экв.) и Et₃N (543,30 мг, 5,37 ммоль, 747,32 мкл, 2,0 экв.) в ДХМ

(5 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (267,27 мг, 2,95 ммоль, 240,78 мкл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 0 °С в течение 30 мин. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60) показала, что образовалось одно основное пятно. Смесь гасили H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60), получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-(проп-2-еноиламино)пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 790,68 мкмоль, выход 29,5%, чистота 95,0%) в виде слабого твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,32 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 6,27-6,17 (m, 1H), 6,13-6,05 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 2,2, 10,0 Гц, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,53-3,40 (m, 1H), 3,32-3,22 (m, 2H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,03 (td, *J* = 6,8, 13,1 Гц, 1H), 1,74 (d, *J* = 5,1 Гц, 1H), 1,39 (s, 9H); ЭР-ЖХМС: желаемого *m/z* не обнаружено.

Стадия 2: *N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]проп-2-енамид

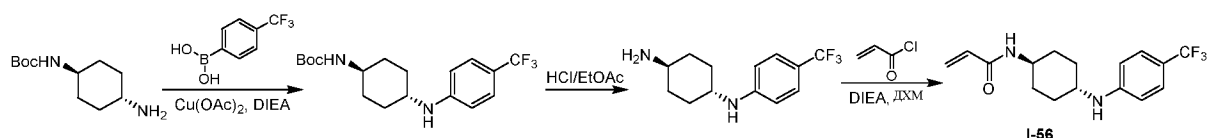
[00630] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(проп-2-еноиламино)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 749,07 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (450 мг, 3,95 ммоль, 1 мл, 5,27 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]проп-2-енамид (100 мг, 355,22 мкмоль, выход 47,4%, чистота 90,3%, ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 6,27-6,07 (m, 2H), 5,64 (dd, *J* = 2,6, 9,7 Гц, 1H), 4,42-4,27 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 3,35-3,16 (m, 2H), 3,11-2,97 (m, 1H), 2,21-2,08 (m, 1H), 1,86 (qd, *J* = 6,6, 13,1 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС: желаемого *m/z* не обнаружено.

Стадия 3: *N*-[(3*R*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]проп-2-енамид

[00631] К раствору *N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]проп-2-енамида (100 мг, 644,16 мкмоль, 1 экв., ТФУ) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (180 мг, 753,04 мкмоль, 116,13 мкл, 1,17 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли K₂CO₃ (90,09 мг, 651,83 мкмоль, 1,01 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,47) показала, что образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь гасили H₂O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 x 25

мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мм NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) и затем лиофилизировали, получая *N*-[(3*R*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]проп-2-енамид (17,18 мг, 56,52 мкмоль, выход 8,8%, чистота 98,1%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,58 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,27 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Гц, 1H), 6,10-6,01 (m, 1H), 5,64 (dd, *J* = 1,4, 10,4 Гц, 1H), 4,64-4,51 (m, 1H), 3,73-3,61 (m, 2H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,40-2,24 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 299,2 [M+H]⁺.

I-56



Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]карбамат

[00632] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-(4-аминоциклогексил)карбамата (200 мг, 933,26 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (361,84 мг, 2,80 ммоль, 487,66 мкл, 3 экв.), Cu(OAc)₂ (339,01 мг, 1,87 ммоль, 2 экв.) и [4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (186,11 мг, 979,92 мкмоль, 1,05 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 29°C в течение 48 ч в атмосфере кислорода (15 psi). ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50) показала, что было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50), получая *трет*-бутил-*N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]карбамат (100 мг, 251,12 мкмоль, выход 26,9%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,32 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,63 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 6,18 (d, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,19 (d, *J* = 10,5 Гц, 2H), 1,95 (d, *J* = 10,8 Гц, 2H), 1,79 (d, *J* = 10,5 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,30-1,16 (m, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 359,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*4-[4-(Трифторметил)фенил]циклогексан-1,4-диамин

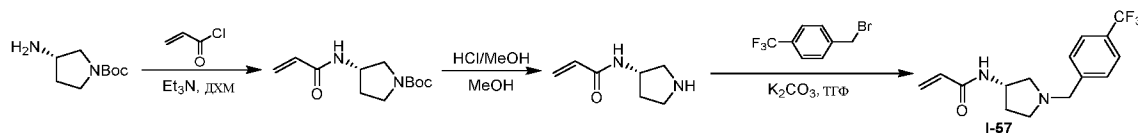
[00633] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]карбамата (100 мг, 251,12 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл, 161,35 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 29 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали, получая

N-4-[4-(трифторметил)фенил]циклогексан-1,4-диамин (100 мг, 185,06 мкмоль, выход 73,7%, чистота 90,0%, 2ТФУ) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,79 (s, 3H), 7,35 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,67 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 3,28-3,16 (m, 1H), 3,02 (s, 1H), 2,03 (s, 2H), 1,95 (d, *J* = 11,0 Гц, 2H), 1,43 (q, *J* = 11,8 Гц, 2H), 1,28-1,19 (m, 2H).

Стадия 3: *N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]проп-2-енамид

[00634] К перемешиваемому раствору *N*4-[4-(трифторметил)фенил]циклогексан-1,4-диамина (100 мг, 185,06 мкмоль, 1 экв., 2ТФУ) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (143,51 мг, 1,11 ммоль, 193,40 мкл, 6 экв.) и проп-2-еноилхлорид (15,07 мг, 166,55 мкмоль, 13,58 мкл, 0,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 29 °С в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O +10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]проп-2-енамид (26,14 мг, 81,18 мкмоль, выход 43,9%, чистота 97,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,02 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,66 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 6,26-6,17 (m, 2H), 6,10-6,02 (m, 1H), 5,59-5,53 (m, 1H), 3,68-3,54 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 1H), 1,98 (d, *J* = 12,2 Гц, 2H), 1,85 (d, *J* = 11,5 Гц, 2H), 1,38-1,18 (m, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 313,2 [M+H]⁺.

I-57



Стадия 1: *трет*-бутил-(3*S*)-3-(проп-2-еноиламино)пирролидин-1-карбоксилат

[00635] Раствор *трет*-бутил-(3*S*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (500,00 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.) и Et₃N (545,25 мг, 5,39 ммоль, 750 мкл, 2,01 экв.) в ДХМ (5 мл) перемешивали при 28 °С. Смесь охлаждали до 0 °С, а затем по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (290 мг, 3,20 ммоль, 261,26 мкл, 1,19 экв.) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 28 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-(3*S*)-3-(проп-2-

еноиламино)пирролидин-1-карбоксилат (560 мг, 2,10 ммоль, выход 78,1%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 6,23-6,13 (m, 1H), 6,11-6,02 (m, 1H), 5,56 (dd, $J = 2,2, 10,0$ Гц, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,36 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 241,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]проп-2-енамид

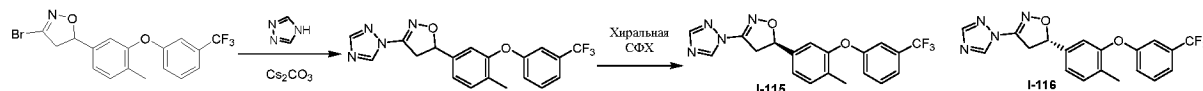
[00636] Раствор *трет*-бутил-(3*S*)-3-(проп-2-еноиламино)пирролидин-1-карбоксилата (560 мг, 2,10 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) и ТФУ (2 мл) перемешивали при 28 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), нейтрализовали NaHCO_3 до pH = 7 и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]проп-2-енамид (600 мг, 1,89 ммоль, выход 90,0%, чистота 80,0%, ТФУ) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,99-8,85 (m, 1H), 8,44 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 6,23-6,14 (m, 1H), 6,13 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,63 (dd, $J = 2,5, 9,6$ Гц, 1H), 4,33 (td, $J = 6,1, 12,1$ Гц, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,23-2,04 (m, 1H), 1,85 (td, $J = 6,5, 13,2$ Гц, 1H).

Стадия 3: *N*-[(3*S*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]проп-2-енамид

[00637] К раствору *N*-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]проп-2-енамида (300 мг, 944,12 мкмоль, 1 экв., ТФУ) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (600 мг, 4,64 ммоль, 808,63 мкл, 4,92 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (180 мг, 753,04 мкмоль, 116,13 мкл, 7,98 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (25 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} + 10$ мМ/ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 34%-49%, 14мин), получая *N*-[(3*S*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]проп-2-енамид (26,17 мг, 85,08 мкмоль, выход 9,0%, чистота 97,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,28 (dd, $J = 1,5, 16,9$ Гц, 1H), 6,13-6,00 (m, 1H), 5,89 (br s, 1H), 5,65 (dd, $J = 1,2, 10,3$ Гц,

1H), 4,65-4,47 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 2H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 2H), 2,43-2,21 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 299,2 $[M+H]^+$.

I-115 и I-116



Стадия 1: 5-[4-Метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол

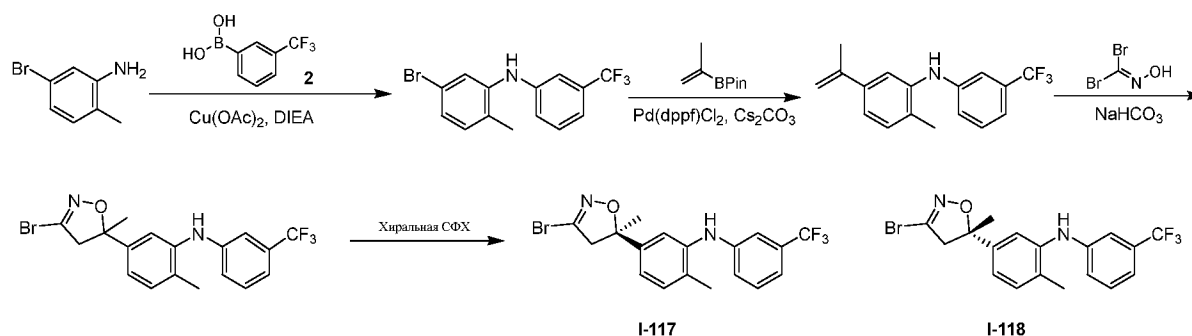
[00638] К раствору 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазола (300 мг, 584,72 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (571,54 мг, 1,75 ммоль, 3 экв.) и 4H-1,2,4-триазол (121,15 мг, 1,75 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 58%-78%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол (150 мг, 384,33 мкмоль, выход 65,7%, чистота 99,5%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,46-7,23 (m, 3H), 7,18-7,05 (m, 2H), 5,94-5,82 (m, 1H), 4,06 (dd, $J = 10,9, 17,2$ Гц, 2H), 3,58 (dd, $J = 9,3, 17,4$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 389,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (5R)-5-[4-Метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-5-[4-Метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол

[00639] 5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол (150,00 мг, 384,33 мкмоль, 1 экв.) отделяли посредством СФХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ МЕОН]; В%: 40%-40%, мин, пик1, 0,805, пик2, 0,912). Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (5 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол (18,04 мг, 45,66 мкмоль, выход 11,9%, чистота 98,3%, СФХ: $R_t = 0,806$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{29,0}_D = +139,753$

(MeOH, $c = 0,05$ г/100 мл) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,81 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 5,82 (t, $J = 10,0$ Гц, 1H), 3,98 (dd, $J = 10,9, 17,5$ Гц, 1H), 3,57 (dd, $J = 9,0, 17,6$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 389,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (5 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(1,2,4-триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол (23,13 мг, 57,89 мкмоль, выход 15,0%, чистота 97,2%, СФХ: $R_t = 0,912$, ЭИ = 97,06%, $[\alpha]^{28,9}_D = -197,229$ (MeOH, $c = 0,0575$ г/100 мл) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 8,81$ (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,46-7,39 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 2H), 5,82 (dd, $J = 9,3, 10,5$ Гц, 1H), 3,98 (dd, $J = 11,0, 17,6$ Гц, 1H), 3,57 (dd, $J = 9,0, 17,6$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 389,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-117 и I-118



Стадия 1: 5-бром-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00640] К раствору 5-бром-2-метиланилина (1 г, 5,37 ммоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (2,04 г, 10,75 ммоль, 2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,95 г, 10,75 ммоль, 2 экв.) и DIEA (2,78 г, 21,50 ммоль, 3,74 мл, 4 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течение 12 часов в атмосфере O_2 (15 фунтов/кв. дюйм), которую фильтровали через слой целита, а фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,40$) с получением 5-бром-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (1,2 г, 3,33 ммоль, выход 61,9%, чистота 91,5%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,00 (s, 1H), 7,42 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,21-7,08 (m, 5H), 2,15 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 329,9, 331,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-изопропенил-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

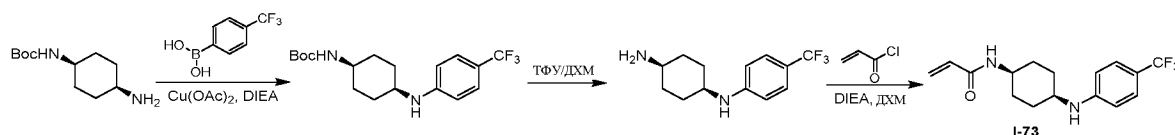
[00641] К раствору 5-бром-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (1 г, 2,03 ммоль, 1 экв.), 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (409,84 мг, 2,44 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,99 г, 6,10 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (148,72 мг, 203,25 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь продували с помощью N₂ в течение 2 мин, затем перемешивали при 100 °С в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением (2 бар). Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,65), получая 5-изопропенил-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (590 мг, 1,36 ммоль, выход 67,0%, чистота 67,2%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,38-7,35 (m, 1H), 7,30 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 5,8 Гц, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 5,04 (s, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 347,0, 292,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 5-[(5*R*)-3-Бром-5-метил-4*H*-изоксазол-5-ил]-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин и 5-[(5*S*)-3-Бром-5-метил-4*H*-изоксазол-5-ил]-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00642] К раствору 5-изопропенил-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (350 мг, 1,20 ммоль, 1 экв.) и дибромметанона оксима (365,55 мг, 1,80 ммоль, 1,5 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (1,01 г, 12,01 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,65), получая соединение, которое отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 30%-30%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*R*)-3-бром-5-метил-4*H*-изоксазол-5-ил]-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (80 мг, 193,60 мкмоль, выход 16,1%, чистота 100%, СФХ : R_t = 4,340 мин, ЭИ = 99,2%, [α]^{29,3}_D = +66,67, MeOH, c = 0,069 г/100 мл) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,38-7,32 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,75 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 413,1, 415,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*S*)-3-бром-5-метил-4*H*-изоксазол-5-ил]-2-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (62 мг, 147,04 мкмоль, выход 12,2%, чистота 98,0% СФХ: $R_t = 5,143$ мин, ЭИ = 98,1% $[\alpha]^{29,3}_D = -69,10$, MeOH, $c = 0,055$ г/100 мл) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,38-7,32 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 7,05 (dd, $J = 2,1, 7,7$ Гц, 2H), 5,57 (s, 1H), 3,39-3,23 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,75 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 413,1, 415,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

I-58



Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]карбамат

[00643] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-(4-аминоциклогексил)карбамата (300 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (542,76 мг, 4,20 ммоль, 731,48 мкл, 3 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (508,52 мг, 2,80 ммоль, 2 экв.) и [4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (319,05 мг, 1,68 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 29°C в течение 48 ч в атмосфере кислорода (15 psi). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$), получая *трет*-бутил-*N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]карбамат (200 мг, 502,24 мкмоль, выход 35,9%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,33 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,15 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 1,70-1,49 (m, 8H), 1,38 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 359,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *N*4-[4-(Трифторметил)фенил]циклогексан-1,4-диамин

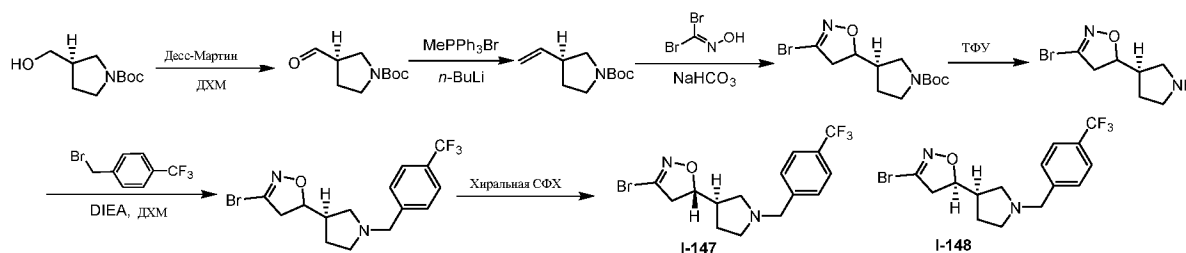
[00644] К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-*N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]карбамата (200 мг, 502,23 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 мл, 80,68 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 29 °C в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1) показала, что исходное вещество было

полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали, получая *N*-[4-(трифторметил)фенил]циклогексан-1,4-диамин (160 мг, 296,10 мкмоль, выход 59,0%, чистота 90,0%, 2ТФУ) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,76 (s, 3H), 7,37 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 3,14 (s, 2H), 1,88-1,56 (m, 8H).

Стадия 3: *N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]проп-2-енамид

[00645] К перемешиваемому раствору *N*-[4-(трифторметил)фенил]циклогексан-1,4-диамина (160 мг, 296,10 мкмоль, 1 экв., 2ТФУ) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (229,61 мг, 1,78 ммоль, 309,45 мкл, 6 экв.) и проп-2-еноилхлорид (24,12 мг, 266,49 мкмоль, 21,73 мкл, 0,9 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 29 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[4-[4-(трифторметил)анилино]циклогексил]проп-2-енамид (22,3 мг, 71,40 мкмоль, выход 24,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,97 (d, *J* = 7,0 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 6,30 (dd, *J* = 10,2, 17,1 Гц, 1H), 6,24 (d, *J* = 6,4 Гц, 1H), 6,07 (dd, *J* = 2,1, 17,1 Гц, 1H), 5,55 (dd, *J* = 2,3, 10,1 Гц, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 1,72-1,58 (m, 8H); ЭР-ЖХМС *m/z* 313,2 [M+H]⁺.

I-147 и I-148



Стадия 1: *трет*-бутил-(3*R*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат

[00646] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 7,45 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (4,11 г, 9,69 ммоль, 3,00 мл, 1,3 экв.) при 30°С. Смесь перемешивали при 30°С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,70) показала, что было израсходовано около 50% исходного вещества. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении,

получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,70$), получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (800 мг, 4,02 ммоль, выход 53,9%, чистота Н/О) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,70 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2: *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилат

[00647] К раствору метил(трифенил)фосфония бромид (1,72 г, 4,82 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 2,25 мл, 1,4 экв.) в атмосфере N_2 при -70 °С. Смесь перемешивали в N_2 при 0 °С в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до -70 °С. Добавляли раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 4,02 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл). Смесь медленно нагревали до 25 °С и перемешивали в атмосфере N_2 при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,60$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,60$), получая *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилат (220 мг, 1,12 ммоль, выход 27,8%, чистота не определена) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,78 (ddd, $J = 7,6, 10,3, 17,3$ Гц, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 5,04 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,35-3,25 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 2,01 (tdd, $J = 3,4, 6,5, 12,6$ Гц, 1H), 1,77-1,66 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат

[00648] Смесь *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 1,01 ммоль, 1 экв.), дибромметанона оксима (250 мг, 1,23 ммоль, 1,22 экв.) и NaHCO_3 (850 мг, 10,12 ммоль, 9,98 экв.) в EtOAc (15 мл) перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 2/1, $R_f = 0,33$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f

= 0,33), в результате чего получали *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат (210 мг, 636,20 μ моль, выход 62,8%, чистота 96,7%) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,66-4,56 (m, 1H), 3,63-3,44 (m, 2H), 3,31 (dd, $J = 10,6, 17,2$ Гц, 2H), 3,24-3,03 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 8,4, 17,0$ Гц, 1H), 2,46 (dd, $J = 7,8, 16,4$ Гц, 1H), 2,10-1,94 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 263,0, 265,0 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол

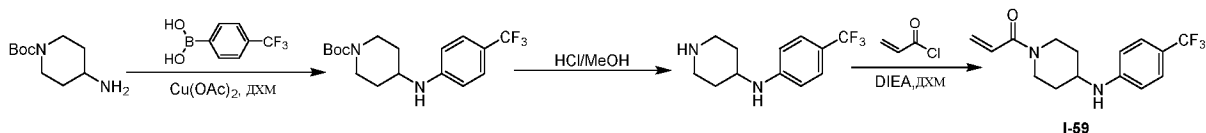
[00649] К смеси *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 636,20 μ моль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 μ моль, 2 мл, 42,46 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 0,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 2/1, $R_f = 0,05$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (210 мг, 630,44 μ моль, выход 99,1%, чистота Н/О, ТФУ) в виде бесцветной камеди, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,77 (s, 1H), 3,56-3,38 (m, 4H), 3,30-3,20 (s, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,05-1,95 (s, 2H).

Стадия 5: (5*S*)-3-Бром-5-[(3*R*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*R*)-3-бром-5-[(3*R*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол

[00650] Смесь 3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазола (210 мг, 630,44 μ моль, 1 экв., ТФУ), 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (155 мг, 648,45 μ моль, 1,03 экв.) и DIEA (407,40 мг, 3,15 μ моль, 549,05 μ кл, 5 экв.) в ДХМ (15 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЕтОАс от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 1/1, $R_f = 0,25$). Желаемое соединение концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток (98 мг), который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250мм*30мм ,10мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$]; В%: 15%-15%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[(3*R*)-1-[[4-

(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (44,31 мг, 117,47 мкмоль, выход 18,6%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,488$, $D_r = 96,54\%$, $[\alpha]^{29,3}_D = -63,16$ (CHCl_3 , $c = 0,057$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,58 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 4,68 (ddd, $J = 6,5, 8,9, 10,5$ Гц, 1H), 3,77-3,60 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 1H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,65-2,50 (m, 3H), 2,40 (dd, $J = 5,0, 8,8$ Гц, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,68 (dd, $J = 6,4, 13,4$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 377,0, 379,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[(3*R*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (39,56 мг, 102,47 мкмоль, выход 16,3%, чистота 97,7%, СФХ: $R_t = 2,631$, $D_r = 99,62\%$, $[\alpha]^{29,2}_D = +53,85$ (CHCl_3 , $c = 0,052$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 7,5$ Гц, 2H), 4,72-4,64 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,27 (dd, $J = 10,4, 17,2$ Гц, 1H), 2,94 (dd, $J = 8,4, 17,2$ Гц, 1H), 2,76-2,48 (m, 5H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 377,1, 379,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-59



Стадия 1: *tert*-бутил-4- [4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-карбоксилат

[00651] Смесь *tert*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,50 ммоль, 1 экв.), [4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (950 мг, 5,00 ммоль, 2 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (900 мг, 4,96 ммоль, 1,98 экв.) и DIEA (1,6 г, 12,38 ммоль, 2,16 мл, 4,96 экв.) в ДХМ (5 мл) дегазировали и продували с помощью O_2 3 раза, а затем смесь перемешивали в атмосфере O_2 при 28 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,50$) показала, что реактив 1 был израсходован и образовалось два новых пятна. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,50$), получая *tert*-бутил-4-[4-

(трифторметил)анилино]пиперидин-1-карбоксилат (300 мг, 609,81 мкмоль, выход 24,4%, чистота 70,0%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,32 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,65 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,23 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,84 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,51-3,39 (m, 1H), 2,88 (br s, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,20 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 345,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: *N*-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-амин

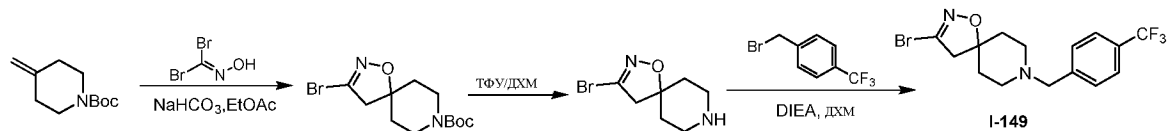
[00652] Раствор *трет*-бутил-4-[4-(трифторметил)анилино]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 609,81 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали при 28 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), нейтрализовали NaHCO_3 до pH = 7 и проводили экстракцию с помощью EtOAc (10 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *N*-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-амин (190 мг, 591,18 мкмоль, выход 97,0%, чистота 76,0%) в виде масла светло-желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,34 (br s, 1H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,68 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,40 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 3,69-3,45 (m, 1H), 2,97 (t, $J = 11,0$ Гц, 2H), 2,00 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,61-1,42 (m, 2H), 1,18 (d, $J = 17,1$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 245,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 1-[4-[4-(Трифторметил)анилино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он

[00653] К раствору *N*-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-амина (190 мг, 591,18 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (230 мг, 1,78 ммоль, 309,97 мкл, 3,01 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (60 мг, 662,92 мкмоль, 54,05 мкл, 1,12 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 28 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл \times 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 33%-63%, 10 мин), получая 1-[4-[4-(трифторметил)анилино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (15,98 мг, 52,60 мкмоль, выход 8,9%, чистота 98,2%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,37 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,84 (dd, $J = 10,5, 16,6$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 6,31 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,11 (dd, $J = 1,9, 16,7$ Гц, 1H), 5,68 (dd, $J = 1,9, 10,5$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J = 13,7$ Гц, 1H), 4,02 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 3,70-3,51 (m, 1H), 3,25 (t, $J = 12,0$ Гц, 1H), 2,92

(t, $J = 11,8$ Гц, 1H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,37-1,18 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 299,2 $[M+H]^+$.

I-149



Стадия 1: *трет*-бутил-3-бром-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбоксилат

[00654] Смесь *трет*-бутил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,53 ммоль, 1 экв.), дибромметанона оксима (616,91 мг, 3,04 ммоль, 1,2 экв.), NaHCO_3 (212,92 мг, 2,53 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25 °C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-3-бром-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбоксилата (530 мг, 1,58 ммоль, выход 62,2%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 3,43-3,39 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 1,69-1,66 (m, 4H), 1,38 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z : 262,9, 264,9 $[M-t\text{-Bu}+H]^+$.

Стадия 2: 3-бром-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен

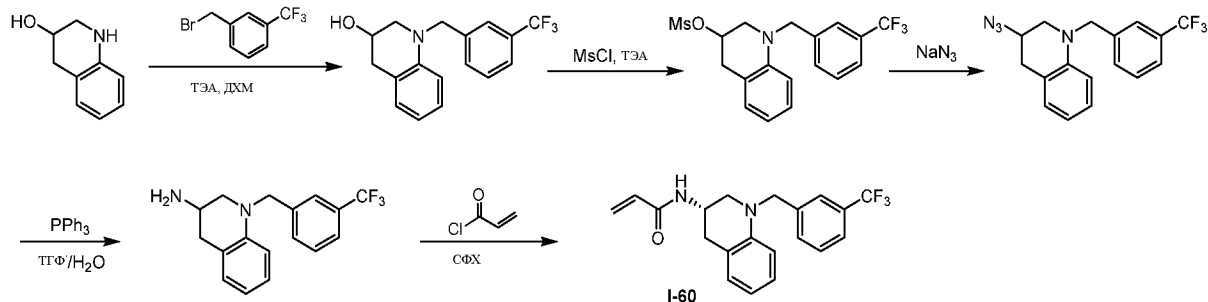
[00655] Смесь *трет*-бутил-3-бром-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбоксилата (530 мг, 1,58 ммоль, 1 экв.), TFA (179,86 мг, 1,58 ммоль, 116,79 мкл, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, после чего смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-бром-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ена (300 мг, 1,10 ммоль, выход 69,5%, чистота 80,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z : 219,1, 221,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 3-бром-8-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен

[00656] Смесь 3-бром-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ена (150 мг, 547,75 мкмоль, 1 экв.), 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (130,93 мг, 547,75 мкмоль, 10,56 мкл, 1 экв.) и DIEA (283,17 мг, 2,19 ммоль, 381,63 мкл, 4 экв.) в DCM (5 мл) дегазировали и продували посредством N_2 3 раза, а затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25 °C в течение 12

ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,52$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода 0,05%NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃]-CAN]; В%: 52%-67%, 14 мин) и затем с помощью препаративной ТСХ (SiO₂, PE/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,52$), получая 3-бром-8-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-окса-2,8-дизаспиро[4,5]дец-2-ен (24,99 мг, 66,25 мкмоль, выход 12,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,57 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,57-2,48 (m, 4H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,83-1,79 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z : 377,1, 379,1 [M+H]⁺.

I-60



Стадия 1: 1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ол

[00657] К раствору 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-ола (500 мг, 3,35 ммоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензола (3,20 г, 13,41 ммоль, 2,04 мл, 4 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли ТЭА (3,39 г, 33,51 ммоль, 4,66 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, $R_f = 0,65$) показала, что осталось примерно половина исходного вещества и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 3/1, $R_f = 0,65$), получая 1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ол (200 мг, 618,27 мкмоль, выход 18,4%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,83-7,64 (m, 4H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,94 (dt, $J = 0,6, 7,3$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,88-4,74 (m, 2H), 4,64-4,51 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,55 (ddd, $J = 1,8, 5,4, 11,5$ Гц, 1H), 3,38 (dd, $J = 3,8, 16,0$ Гц, 1H), 3,12 (dd, $J = 4,4, 16,0$ Гц, 1H).

Стадия 2: [1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ил]

метансульфонат

[00658] К раствору 1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ола (200 мг, 618,27 мкмоль, 1 экв.) и ТЭА (312,81 мг, 3,09 ммоль, 430,28 мкл, 5 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли MsCl (170 мг, 1,48 ммоль, 114,86 мкл, 2,40 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая [1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ил]метансульфонат (170 мг, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,60-7,42 (m, 4H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,71 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,40-5,23 (m, 1H), 4,71-4,43 (m, 2H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,03 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 386,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: 3-азидо-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин

[00659] К раствору [1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ил]метансульфоната (170 мг, 441,10 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NaN₃ (86,03 мг, 1,32 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водн. NaHCO₃ (20 мл), подвергали экстракции с помощью ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы удалить примерно 80 мл ДХМ, а затем к вышеуказанному раствору добавляли ТГФ (30 мл). Раствор концентрировали (до тех пор, пока не оставалось примерно 3 мл ТГФ), в результате чего получали 3-азидо-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин (146 мг, 439,33 мкмоль, выход 99,6%, чистота не определена) в ТГФ (3 мл) в виде коричневой жидкости, которую применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС m/z 333,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: 1-[[3-(Трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-амин

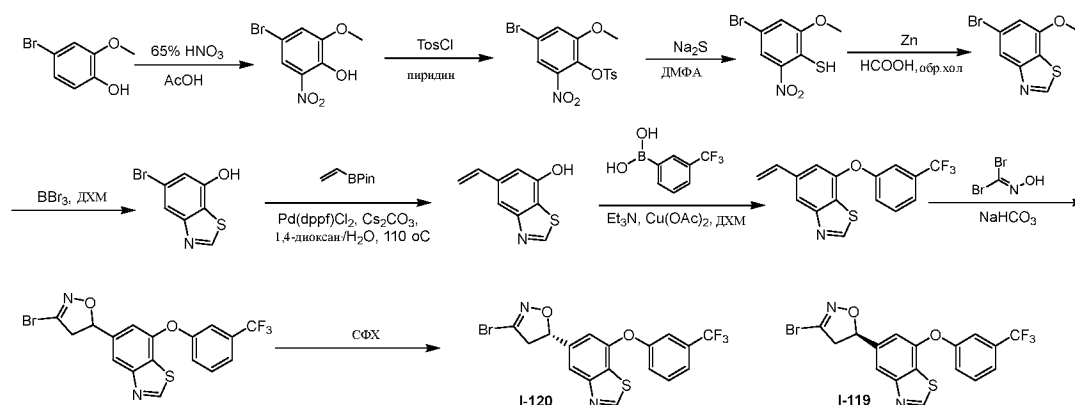
[00660] К раствору 3-азидо-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолина (146 мг, 439,33 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли PPh₃ (230,46

мг, 878,66 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,27$), получая 1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H -хинолин-3-амин (80 мг, 247,58 мкмоль, выход 56,3%, чистота 94,8%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,53-7,42 (m, 4H), 7,03 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 6,69-6,62 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,63-4,46 (m, 2H), 3,75 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,09 (d, $J = 17,2$ Гц, 1H), 2,69 (dd, $J = 7,2, 15,5$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 307,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: N-[(3S)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ил]проп-2-енамид

[00661] К раствору 1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H -хинолин-3-амин (80 мг, 247,58 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли ТЭА (75,16 мг, 742,74 мкмоль, 103,38 мкл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (44,82 мг, 495,16 мкмоль, 40,37 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,52$), получая продукт, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ЕТОН]; В%: 20%-20%, мин), получая пик 1 (2,919) и пик 2 (3,182). Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H_2O (10 мл) и лиофилизировали, получая N-[(3S)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H -хинолин-3-ил]проп-2-енамид (19,79 мг, 54,53 мкмоль, выход 22,0%, чистота 99,3%) (СФХ: $R_t = 3,260$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{28,3}_D = -80,702$ (MeOH, $c = 0,057$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59-7,46 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 7,12-7,00 (m, 2H), 6,71 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,28 (dd, $J = 1,2, 16,8$ Гц, 1H), 6,12-5,97 (m, 1H), 5,84 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,64 (dd, $J = 1,2, 10,2$ Гц, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,59-4,46 (m, 2H), 3,59 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 4,5, 16,2$ Гц, 1H), 2,82 (d, $J = 16,4$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 361,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-119 и I-120



Стадия 1: 4-бром-2-метокси-6-нитрофенол

[00662] К раствору 4-бром-2-метоксифенола (5 г, 24,63 ммоль, 1 экв.) в AcOH (75 мл) добавляли HNO₃ (2,74 г, 29,55 ммоль, 68% чистоты, 1,2 экв.) при перемешивании при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры (25 °С) при перемешивании в течение 1 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 4/1, R_f = 0,6) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь вливали в ледяную воду (150 мл) при перемешивании при 0 °С в течение 15 мин. Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (150 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали 4-бром-2-метокси-6-нитрофенол (6,1 г, 22,13 ммоль, выход 89,9%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЭР-ЖХМС: желаемого *m/z* с помощью масс-спектропии не обнаружено.

Стадия 2: (4-бром-2-метокси-6-нитрофенил) 4-метилбензолсульфонат

[00663] К раствору 4-бром-2-метокси-6-нитро-фенола (6,1 г, 22,13 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли пиридин (35,87 г, 453,45 ммоль, 36,60 мл, 20,49 экв.) и 4-метилбензолсульфонилхлорид (10,55 г, 44,27 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 15 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 4/1, R_f = 0,4) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (20 мл) при 25 °С и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 10/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 4/1, R_f = 0,4), получая (4-бром-2-метокси-6-нитрофенил)-4-

метилбензолсульфонат (1,48 г, 3,50 ммоль, выход 15,8%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

Стадия 3: 4-бром-2-метокси-6-нитробензолэтиол

[00664] К раствору (4-бром-2-метокси-6-нитро-фенил) 4-метилбензолсульфоната (1,48 г, 3,50 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (1,26 г, 5,24 ммоль, 880,68 мкл, 1,5 экв.) при перемешивании в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 28 °С в течение 15 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, $R_f = 0,72$) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 4-бром-2-метокси-6-нитробензолтиол (1,08 г, 3,48 ммоль, выход 99,4%, чистота 85,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 4: 5-бром-7-метокси-1,3-бензотиазол

[00665] К раствору 4-бром-2-метокси-6-нитробензолтиола (1,08 г, 3,48 ммоль, 1 экв.) в HCOOH (20 мл) добавляли Zn (1,14 г, 17,38 ммоль, 5 экв.) при перемешивании в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 110 °С в течение 15 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, $R_f = 0,72$) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили путем добавления H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5-бром-7-метокси-1,3-бензотиазол (820 мг, 3,19 ммоль, выход 91,8%, чистота 95,0%) в виде черного масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Стадия 5: 5-Бром-1,3-бензотиазол-7-ол

[00666] К раствору 5-бром-7-метокси-1,3-бензотиазола (820 мг, 3,19 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли VBr_3 (799,46 мг, 3,19 ммоль, 307,49 мкл, 1 экв.) при перемешивании при -60 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 28 °С в течение 15 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, $R_f = 0,47$) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь выливали в ледяную воду

(20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 2/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,47), получая 5-бром-1,3-бензотиазол-7-ол (258 мг, 1,12 ммоль, выход 35,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества черного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,35 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 1,6 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 231,7 [M+H]⁺.

Стадия 6: 5-Винил-1,3-бензотиазол-7-ол

[00667] К раствору 5-бром-1,3-бензотиазол-7-ола (258 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (259,05 мг, 1,68 ммоль, 285,30 мкл, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (82,05 мг, 112,13 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (548,03 мг, 1,68 ммоль, 1,5 экв.) при перемешивании при 35 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 110 °С в течение 10 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,5) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,5)), получая 5-винил-1,3-бензотиазол-7-ол (180 мг, 812,54 мкмоль, выход 72,5%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,64 (s, 1H), 9,36-9,28 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 11,5, 17,5 Гц, 1H), 5,84 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H), 5,31 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H).

Стадия 7: 7-[3-(Трифторметил)фенокси]-5-винил-1,3-бензотиазол

[00668] К раствору 5-винил-1,3-бензотиазол-7-ола (170 мг, 767,40 мкмоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (437,25 мг, 2,30 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (110 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (278,77 мг, 1,53 ммоль, 2 экв.) и Et₃N (388,26 мг, 3,84 ммоль, 534,06 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали в O₂ (15 psi (примерно 103 кПа)) при 35 °С в течение 10 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,6) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 1/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,6), получая 7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-винил-1,3-бензотиазол (65 мг, 149,70 мкмоль, выход 19,5%, чистота 74,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,05 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (dd, J = 11,0, 17,0 Гц, 1H), 5,79 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,36 (d, J = 11,0 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 321,9 [M+H]⁺.

Стадия 8: 3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-1,3-бензотиазол-5-ил]-4,5-дигидроизоксазол

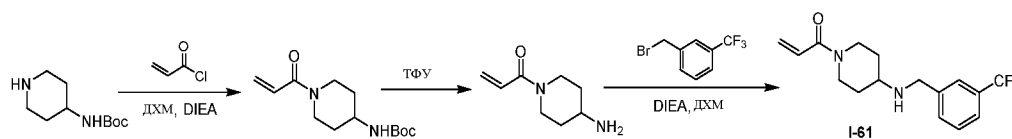
[00669] К раствору 7-[3-(трифторметил)фенокси]-5-винил-1,3-бензотиазола (55 мг, 126,67 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (106,41 мг, 1,27 ммоль, 49,27 мкл, 10 экв.) и дибромметанона оксим (28,26 мг, 139,33 мкмоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 30 °C в течение 10 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,7) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,70), получая 3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-1,3-бензотиазол-5-ил]-4,5-дигидроизоксазол (58 мг, 123,00 мкмоль, выход 97,1%, чистота 94,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,04 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 8,5, 10,5 Гц, 1H), 3,74-3,64 (m, 1H), 3,26-3,19 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 443,0 [M+H]⁺.

Стадия 9: (5R)-3-Бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-1,3-бензотиазол-5-ил]-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-1,3-бензотиазол-5-ил]-4,5-дигидроизоксазол

[00670] 3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-1,3-бензотиазол-5-ил]-4,5-дигидроизоксазол (58 мг, 123,00 мкмоль, 1 экв.) отделяли посредством СФХ (колонка: REGIS (s,s) WHELK-O1 (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O/EtOH]; В%: 35%-35%, мин), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN

(15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-1,3-бензотиазол-5-ил]-4,5-дигидроизоксазол (17,89 мг, 38,74 мкмоль, выход 31,5%, чистота 95,9%, СФХ: $R_f = 3,100$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{28,4}_D = -92,857$ (MeOH, $c = 0,028$ г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,30 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,89-5,84 (m, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,27-3,28 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 444,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, получая (5*S*)-3-бром-5-[7-[3-(трифторметил)фенокси]-1,3-бензотиазол-5-ил]-4,5-дигидроизоксазол (14,54 мг, 32,47 мкмоль, выход 26,4%, чистота 98,9%, СФХ: $R_f = 3,547$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{28,4}_D = +92,308$ (MeOH, $c = 0,026$ г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 9,30 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,89-5,84 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,28-3,25 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 442,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-61



Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-(1-проп-2-еноил-4-пиперидил-4-пиперидил)карбамат

[00671] К раствору *трет*-бутил-*N*-(4-пиперидил)карбамата (2 г, 9,99 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли ДИЭА (1,29 г, 9,99 ммоль, 1,74 мл, 1 экв.) и проп-2-еноилхлорид (1,08 г, 11,98 ммоль, 977,11 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,30$), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-(1-проп-2-еноил-4-пиперидил)карбамат (1,65 г, 6,40 ммоль, выход 64,1%, чистота 98,7%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,86 d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,79 (dd, $J = 10,5, 16,6$ Гц, 1H), 6,07 (dd, $J = 2,4, 16,6$ Гц, 1H), 5,64 (dd, $J = 2,4, 10,5$ Гц, 1H), 4,25 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,95 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 3,49 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,17-3,02 (m, 1H), 2,75 (t, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,27-1,17 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z

255,2 [M+H]⁺.

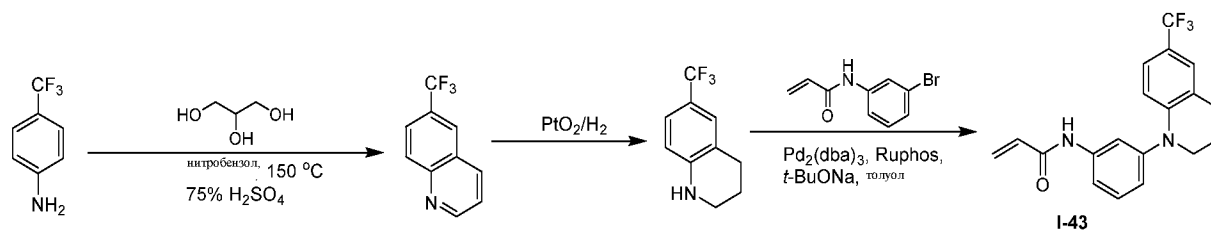
Стадия 2: 1-(4-амино-1-пиперидил)проп-2-ен-1-он

[00672] К раствору *трет*-бутил-N-(1-проп-2-еноил-4-пиперидил)карбамата (300 мг, 1,16 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 23,20 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 1-(4-амино-1-пиперидил)проп-2-ен-1-он (300 мг, 1,06 ммоль, выход 91,3%, чистота 95,0%, ТФУ) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,93 (s, 2H), 6,81 (dd, *J* = 10,5, 16,6 Гц, 1H), 6,10 (dd, *J* = 2,3, 16,8 Гц, 1H), 5,69 (dd, *J* = 2,3, 10,5 Гц, 1H), 4,41 (d, *J* = 12,1 Гц, 1H), 4,08 (d, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,28 (dt, *J* = 5,4, 10,5 Гц, 1H), 3,10 (t, *J* = 12,8 Гц, 1H), 2,74 - 2,62 (m, 1H), 1,92 (d, *J* = 11,7 Гц, 2H), 1,35 (t, *J* = 12,5 Гц, 2H).

Стадия 3: Этил-3-[[3-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1H-индол-6-ил]окси]пропаноат

[00673] К раствору (6-гидрокси-1H-индол-3-ил)-(4-изопропилтиазол-2-ил)метанона (120 мг, 387,64 мкмоль, 1 экв.) и этил-3-бромпропаноата (84,21 мг, 465,17 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (378,90 мг, 1,16 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 55 °С в течение 6 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,55), получая этил-3-[[3-(4-изопропилтиазол-2-карбонил)-1H-индол-6-ил]окси]пропаноат (160 мг, 252,96 мкмоль, выход 65,3%, чистота 61,1%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 10,5, 16,6 Гц, 1H), 6,06 (dd, *J* = 2,4, 16,7 Гц, 1H), 5,64 (dd, *J* = 2,4, 10,5 Гц, 1H), 4,18 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 3,93 (d, *J* = 13,9 Гц, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,10 (t, *J* = 11,4 Гц, 1H), 2,81 (t, *J* = 11,0 Гц, 1H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,45 (s, 1H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,22-1,14 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 313,2 [M+H]⁺.

I-43



Стадия 1: 6-(Трифторметил)хинолин

[00674] К перемешиваемому раствору 4-(трифторметил)анилина (2 г, 12,41 ммоль, 1,54 мл, 1 экв.) в серной кислоте (55,20 г, 422,10 ммоль, 30 мл, 75% чистоты, 34,01 экв.) добавляли нитробензол (1,53 г, 12,41 ммоль, 1,27 мл, 1 экв.) и глицерин (2,86 г, 31,03 ммоль, 2,32 мл, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 150 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду (200 мл), затем перемешивали при 28 °С в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат подвергали экстракции с помощью EtOAc (100 мл x 5). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (100 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25), получая 6-(трифторметил)хинолин (1,8 г, 9,13 ммоль, выход 73,5%, чистота 100,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,05 (dd, J = 1,7, 4,2 Гц, 1H), 8,26 (dd, J = 8,6, 13,7 Гц, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 1,8, 8,9 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 4,2, 8,3 Гц, 1H).

Стадия 2: 6-(Трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин

[00675] К перемешиваемому раствору 6-(трифторметил)хинолина (1,1 г, 5,54 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) медленно добавляли PtO₂ (100 мг, 440,37 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 28 °С в течение 12 ч в атмосфере H₂ (50 psi (примерно 345 кПа)). ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (800 мг, 3,78 ммоль, выход 68,2%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,22-7,15 (m, 2H), 6,45 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 2,78 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H).

Стадия 3: N-(3-Бромфенил)проп-2-енамид

[00676] К перемешиваемому раствору 3-броманилина (2 г, 11,63 ммоль, 1,27 мл, 1 экв.) в

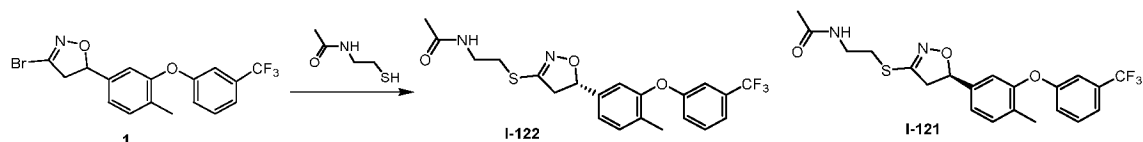
ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (4,51 г, 34,88 ммоль, 6,08 мл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (1,05 г, 11,63 ммоль, 948,00 мкл, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 29 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,3), получая *N*-(3-бромфенил)проп-2-енамид (2,3 г, 10,17 ммоль, выход 87,5%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,43-10,20 (m, 1H), 8,03 (t, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,55 (td, *J* = 1,6, 7,8 Гц, 1H), 7,38-7,19 (m, 2H), 6,48-6,35 (m, 1H), 6,33-6,23 (m, 1H), 5,79 (dd, *J* = 2,0, 10,1 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 226,0, 228,0 [M+H]⁺.

Стадия 4: *N*-[4-[4-(Трифторметил)анилино]циклогексил]проп-2-енамид

[00677] К раствору 6-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (300 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (129,72 мг, 141,66 мкмоль, 0,1 экв.), RuPhos (66,10 мг, 141,66 мкмоль, 0,1 экв.), *t*-BuONa (272,28 мг, 2,83 ммоль, 2 экв.) и *N*-(3-бромфенил)проп-2-енамид (500 мг, 2,21 ммоль, 1,56 экв.). Смесь продували посредством N₂ в течение 3 мин и перемешивали при 120 °С в течение 2 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,55), затем повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм* 4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%HCl) -ACN]; В%: 67%-87%, 10 мин). Целевую фракцию лиофилизировали с получением целевого продукта (соль HCl), который добавляли к насыщенному раствору NaHCO₃ (10 мл), затем подвергали экстракции EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, затем лиофилизировали, получая *N*-[3-[6-(трифторметил)-3,4,4а,8а-тетрагидро-2*H*-хинолин-1-ил]фенил]проп-2-енамид (25 мг, 71,76 мкмоль, выход 5,1%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,23 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,03-6,97 (m, 1H), 6,59 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,48-6,36 (m, 1H), 6,29-6,19 (m, 1H), 5,75 (dd, *J* = 2,0, 10,0 Гц, 1H), 3,66-3,55 (m, 2H), 2,86 (t, *J* = 6,2 Гц,

2H), 2,05-1,94 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 347,1 $[M+H]^+$.

I-121 и I-122

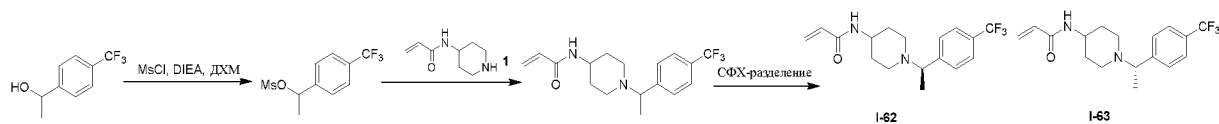


Стадия 1: *N*-[2-[[[(5*S*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]сульфанил]этил]ацетамид и *N*-[2-[[[(5*R*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]сульфанил]этил]ацетамид

[00678] К раствору 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазола (500 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.), *N*-(2-сульфанилэтил)ацетамида (266,97 мг, 2,24 ммоль, 238,37 мкл, 2 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли LiHMDS (1 М, 3,36 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм* 4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 58%-78%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, в результате чего получали продукт, который разделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O ЕТОН]; В%: 20%-20%, мин), в результате чего получали пик 1: $R_t = 3,414$ и пик 2: $R_t = 3,780$. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[2-[[[(5*S*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]сульфанил]этил]ацетамид (15,32 мг, 34,94 мкмоль, выход 3,1%, чистота 100%, СФХ: $R_t = 3,406$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{26,2}_D = -56$ (MeOH, $c = 0,05$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,43-7,39 (m, 1H), 7,31 (t, $J = 7,7$ Гц, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,63-5,50 (m, 1H), 3,60 (q, $J = 6,1$ Гц, 2H), 3,44 (dd, $J = 10,3, 16,4$ Гц, 1H), 3,20 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,02 (dd, $J = 8,3, 16,4$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 439,2 $[M+H]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O

(10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[2-[[*(5R)*-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол-3-ил]сульфанил]этил]ацетамид (15,89 мг, 35,50 мкмоль, выход 3,1%, чистота 97,9%, СФХ: $R_t = 3,777$, ЭИ = 99,0%, $[\alpha]^{26,2}_D = +44,9$ (MeOH, $c = 0,049$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,44-7,39 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 6,12-5,98 (m, 1H), 5,60-5,52 (m, 1H), 3,60 (q, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,44 (dd, $J = 10,6, 16,4$ Гц, 1H), 3,20 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 3,02 (dd, $J = 8,2, 16,4$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,98 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 439,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-62 и I-63



Стадия 1: 1-[4-(Трифторметил)фенил]этилметансульфонат

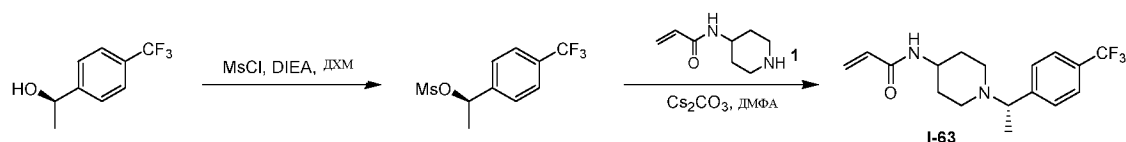
[00679] К раствору 1-[4-(трифторметил)фенил]этанола (500 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.) и DIEA (680 мг, 5,26 ммоль, 916,44 мкл, 2 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (325 мг, 2,84 ммоль, 219,59 мкл, 1,08 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 1-[4-(трифторметил)фенил]этилметансульфонат (700 мг, 2,61 ммоль, выход 99,2%, чистота не определена) в виде коричневой камеди, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,68 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5,80 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,74 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

Стадия 2: *N*-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]проп-2-енамид и *N*-[1-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00680] Смесь 1-[4-(трифторметил)фенил]этилметансульфоната (400 мг, 1,49 ммоль, 1 экв.), *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамида (450 мг, 1,65 ммоль, 1,11 экв., HCl) и Cs_2CO_3 (2,43 г, 7,46 ммоль, 5 экв.) в ДМФА (20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (80 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (100 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм* 4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%:

20%-40%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали насыщенным водным NaHCO_3 до $\text{pH} = 8$ и подвергали экстракции с помощью EtOAc (150 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток (98 мг), который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$]; В%: 15%-15%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и воде (20 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (30,98 мг, 94,93 мкмоль, выход 6,4%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 1,728$, ЭИ = 100,00%, $[\alpha]^{26,5}_D = +22,22$ (CHCl_3 , $c = 0,054$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,57 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,27 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 6,06 (dd, $J = 10,2, 16,9$ Гц, 1H), 5,64 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 5,46-5,36 (m, 1H), 3,93-3,80 (m, 1H), 3,52-3,42 (m, 1H), 2,98 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,70 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 2,20-2,06 (m, 2H), 2,00 (d, $J = 14,6$ Гц, 1H), 1,89 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 1,54-1,38 (m, 2H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 327,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и воде (20 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[1-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (34,99 мг, 107,21 мкмоль, выход 7,2%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,038$, ЭИ = 99,40%, $[\alpha]^{26,5}_D = -32,14$ (CHCl_3 , $c = 0,056$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,27 (dd, $J = 1,1, 16,9$ Гц, 1H), 6,06 (dd, $J = 10,2, 16,9$ Гц, 1H), 5,64 (dd, $J = 0,8, 10,4$ Гц, 1H), 5,46-5,36 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,48 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,99 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 2,71 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,00 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H), 1,90 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 1,55-1,41 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 327,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

I-63



Стадия 1: [(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]метансульфонат

[00681] К раствору (1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этанол (200 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) и

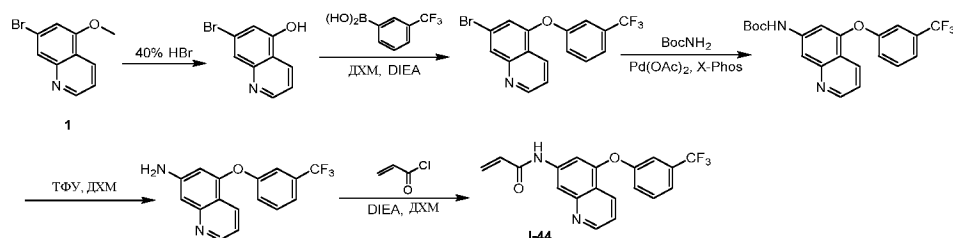
DI EA (410 мг, 3,17 ммоль, 552,56 мкл, 3,02 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли MsCl (130 мг, 1,13 ммоль, 87,84 мкл, 1,08 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали [(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]метансульфонат (280 мг, 1,04 ммоль, выход 99,2%, чистота не определена) в виде коричневой камеди, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,67 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 5,78 (q, *J* = 6,7 Гц, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,72 (d, *J* = 6,3 Гц, 3H).

Стадия 2: *N*-[1-[(1*S*)-1-[4-(Трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00682] Смесь [(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]метансульфоната (280 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.), *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамида (300 мг, 1,10 ммоль, 1,06 экв., HCl) и Cs₂CO₃ (1,3 г, 3,99 ммоль, 3,82 экв.) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 25 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм* 4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 14%-34%, 10 мин). Целевую фракцию подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ до pH = 8 и подвергали экстракции с помощью EtOAc (150 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток (85 мг с энантиомерным избытком 90,92%), который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD(250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O/EtOH]; В%: 20%-20%). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и воде (20 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[1-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (44,08 мг, 132,61 мкмоль, выход 12,7%, чистота 98,2%, СФХ: R_t = 2,050, ЭИ = 99,88%, [α]^{26,5}_D = -32,73 (CHCl₃, c = 0,055 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,57 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 6,27 (dd, *J* = 1,4, 17,0 Гц, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 5,64 (dd, *J* = 1,4, 10,4 Гц, 1H), 5,42-5,32 (m, 1H), 3,94-3,77 (m, 1H), 3,47 (q, *J* = 6,7 Гц, 1H), 2,97 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 2,70 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 2,21-2,06 (m, 2H), 2,00 (d, *J* = 12,5 Гц,

1H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,54-1,39 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 327,2 $[M+H]^+$.

I-44



Стадия 1: 7-бромхинолин-5-ол

[00683] Раствор 7-бром-5-метоксихинолина (2 г, 8,40 ммоль, 1 экв.) в HBr (37,25 г, 184,15 ммоль, 25 мл, чистота 40%, 21,92 экв.) перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,35$) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H₂O (100 мл) и насыщенным NaOH (30 мл, доводили pH до 13). Смесь подвергали экстракции с помощью ПЭ/EtOAc (4:1, 30 мл x 2). Водную фазу нейтрализовали 2 н. HCl (30 мл, доводят pH до 7) и фильтровали. Осадок на фильтре концентрировали, в результате чего получали 7-бромхинолин-5-ол (1 г, 4,02 ммоль, выход 47,8%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 11,07 (br s, 1H), 8,87 (dd, $J = 1,8, 4,2$ Гц, 1H), 8,47 (dd, $J = 0,9, 8,4$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J = 4,3, 8,4$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 223,8, 225,8 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 7-Бром-5-[3-(трифторметил)фенокси]хинолин

[00684] К раствору 7-бромхинолин-5-ола (400 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (583,67 мг, 3,21 ммоль, 2 экв.), [3-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (915,50 мг, 4,82 ммоль, 96,35 мкл, 3 экв.) и DIEA (622,99 мг, 4,82 ммоль, 839,60 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали в O₂ (15 psi) атмосфере при 25 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 4/1, $R_f = 0,45$), получая 7-бром-5-[3-(трифторметил)фенокси]хинолин (300 мг, 570,42 мкмоль, выход 35,5%, чистота 70,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,01 (dd, $J = 1,7, 4,1$ Гц, 1H),

8,53 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,71-7,66 (m, 1H), 7,64 (dd, $J = 4,3, 8,5$ Гц, 1H), 7,45 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,05 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 367,7, 369,7 $[M+H]^+$.

Стадия 3: трет-Бутил-N-[5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-хинолил]карбамат

[00685] К смеси 7-бром-5-[3-(трифторметил)фенокси]хинолина (270 мг, 513,38 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутилкарбамата (300,70 мг, 2,57 ммоль, 5 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (11,53 мг, 51,34 мкмоль, 0,1 экв.), XPhos (24,47 мг, 51,34 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (501,81 мг, 1,54 ммоль, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 120 °С в течение 12 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 2/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30), получая трет-бутил-N-[5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-хинолил]карбамат (200 мг, 395,67 мкмоль, выход 77,1%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 9,74 (s, 1H), 8,86 (dd, $J = 1,7, 4,2$ Гц, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,39 (td, $J = 4,1, 8,3$ Гц, 2H), 7,23 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 1,47 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 405,1 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 5-[3-(Трифторметил)фенокси]хинолин-7-амин

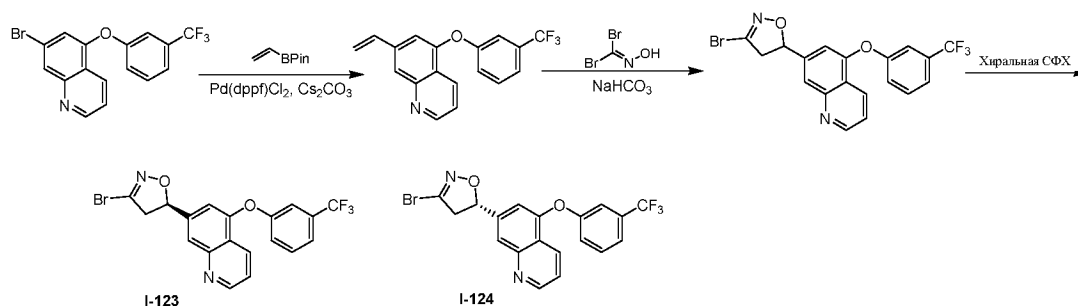
[00686] К раствору трет-бутил-N-[5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-хинолил]карбамата (200 мг, 395,67 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,23 г, 10,80 ммоль, 799,98 мкл, 27,31 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая 5-[3-(трифторметил)фенокси]хинолин-7-амин (200 мг, неочищенный, 2 ТФУ) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,90 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 8,82 (dd, $J = 1,3, 5,7$ Гц, 1H), 7,81-7,74 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J = 5,7, 7,9$ Гц, 1H), 6,71 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 305,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5: N-[5-[3-(Трифторметил)фенокси]-7-хинолил]проп-2-енамид

[00687] К раствору 5-[3-(трифторметил)фенокси]хинолин-7-амина (200 мг, 375,72 мкмоль, 1 экв., 2 ТФУ) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (242,80 мг, 1,88 ммоль, 327,22 мкл, 5 экв.) и проп-2-еноилхлорид (68,01 мг, 751,44 мкмоль, 61,27 мкл, 2 экв.). Смесь

перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью ДХМ (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая *N*-[5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-хинолил]проп-2-енамид (19,64 мг, 54,81 мкмоль, выход 14,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 10,50 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* = 1,5, 4,1 Гц, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,47 (dd, *J* = 4,0, 8,3 Гц, 2H), 7,28 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 6,48-6,38 (m, 1H), 6,34-6,24 (m, 1H), 5,80 (dd, *J* = 1,7, 10,1 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 359,1 [M+H]⁺.

I-123 и I-124



Стадия 1: 5-[3-(Трифторметил)фенокси]-7-винилхинолин

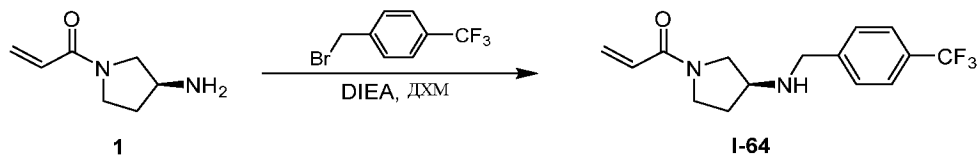
[00688] К смеси 7-бром-5-[3-(трифторметил)фенокси]хинолина (300 мг, 570,42 мкмоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (439,27 мг, 2,85 ммоль, 483,77 мкл, 5 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (41,74 мг, 57,04 мкмоль, 0,1 экв.) и Cs₂CO₃ (2 М, 855,64 мкл, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 0,5 ч в микроволновой печи (0 бар) в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H₂O (10 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,45), получая 5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-винилхинолин (160 мг, 355,23 мкмоль, выход 62,3%, чистота 70,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,96 (dd, *J* = 1,7, 4,1 Гц, 1H), 8,37 (dd, *J* = 7,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,30 (dd, *J* = 2,1, 8,3 Гц, 1H), 6,96 (dd, *J* = 11,0, 17,5 Гц, 1H), 6,01 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H), 5,44 (d, *J* = 11,0 Гц, 1H); ЭР-

ЖХМС m/z 316,0 $[M+H]^+$.

Стадия 2: (5R)-3-Бром-5-[5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-хинолил]-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-3-бром-5-[5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-хинолил]-4,5-дигидроизоксазол

[00689] К раствору 5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-винилхинолина (150 мг, 333,03 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (3 мл) добавляли NaHCO₃ (279,78 мг, 3,33 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (135,10 мг, 666,06 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли H₂O (5 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (5 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40), а затем с помощью препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O MeOH]; В%: 25%-25%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-бром-5-[5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-хинолил]-4,5-дигидроизоксазол (17,01 мг, 38,91 мкмоль, выход 11,7%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 2,421, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{26,9}_D = +138,898$ (MeOH, c = 0,071 г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,95 (dd, J = 1,6, 4,3 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 5,89 (dd, J = 8,3, 11,1 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 11,1, 17,5 Гц, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 436,9, 438,9 $[M+H]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-бром-5-[5-[3-(трифторметил)фенокси]-7-хинолил]-4,5-дигидроизоксазол (18,83 мг, 42,31 мкмоль, выход 12,7%, чистота 98,2%, СФХ: R_t = 2,911, ЭИ = 99,72%, $[\alpha]^{26,8}_D = -143,003$ (MeOH, c = 0,055 г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,95 (dd, J = 1,5, 4,3 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65-7,59 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 5,88 (dd, J = 8,4, 11,0 Гц, 1H), 3,82 (dd, J = 11,0, 17,5 Гц, 1H), 3,29-3,25 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 436,8, 438,8 $[M+H]^+$.

I-64



Стадия 1: 1-[(3S)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он

[00690] К раствору 1-[(3S)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (100 мг, 642,02 мкмоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (170 мг, 711,20 мкмоль, 109,68 мкл, 1,11 экв.) в ДХМ (6 мл) при добавлении DIEA (1,48 г, 11,48 ммоль, 2 мл, 17,88 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,40) показала, что образовалось одно основное пятно. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мкМ NH₄HCO₃) - ACN]; В%: 26%-56%, 10 мин) и затем лиофилизировали, получая 1-[(3S)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (15,55 мг, 51,01 мкмоль, выход 7,9%, чистота 97,9%) в виде белого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,67-7,61 (m, 2H), 7,59-7,53 (m, 2H), 6,64-6,51 (m, 1H), 6,25 (ddd, J = 1,8, 5,0, 16,8 Гц, 1H), 5,73 (ddd, J = 1,8, 6,5, 10,5 Гц, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,64-3,45 (m, 1H), 3,45-3,32 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 1H), 1,97-1,78 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 299,0 [M+H]⁺.

I-65



Стадия 1: трет-бутил-N-[(3R)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил]карбамат

[00691] К раствору трет-бутил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамата (500 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (2,23 г, 17,22 ммоль, 3 мл, 6,42 экв.), а затем по каплям добавляли проп-2-еноилхлорид (270 мг, 2,98 ммоль, 243,24 мкл, 1,11 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,30) показала, что образовалось одно основное пятно. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и

проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил]карбамат (260 мг, 1,08 ммоль, выход 40,3%, чистота 100,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,49-6,33 (m, 2H), 5,73-5,66 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,48-3,38 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 1H), 2,03-1,75 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 241,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он

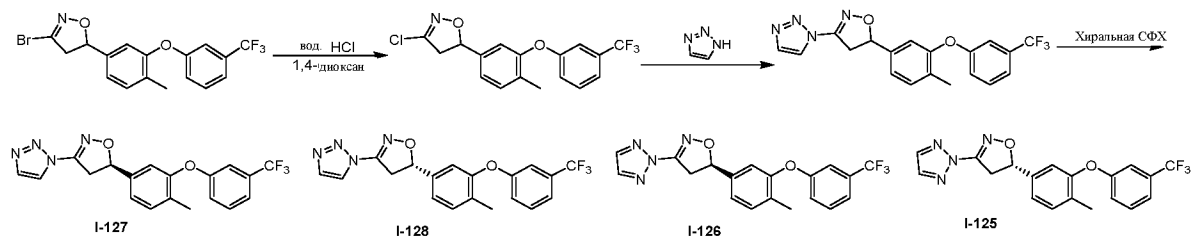
[00692] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил]карбамата (254,80 мг, 1,06 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,02 г, 26,46 ммоль, 1,96 мл, 24,96 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,20) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 1-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (150 мг, 531,07 мкмоль, выход 50,1%, чистота 90,0%, ТФУ) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,43 (br s, 2H), 6,04-5,89 (m, 1H), 4,37-4,06 (m, 2H), 3,99-3,76 (m, 3H), 2,62-2,32 (m, 2H); ЭР-ЖХМС: желаемого *m/z* не обнаружено.

Стадия 3: 1-[(3*S*)-3-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он

[00693] К раствору 1-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (150 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензола (260 мг, 1,09 ммоль, 165,61 мкл, 1,04 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли DIEA (727 мг, 5,63 мкл, 979,78 мкл, 5,36 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,30) показала, что образовалось одно основное пятно. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мм NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 27%-57%, 10 мин); В%: 35%-65%, 10 мин) и затем лиофилизировали, получая 1-[(3*S*)-3-[[3-

(трифторметил)фенил]метиламино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (17,66 мг, 59,20 мкмоль, выход 5,6%, чистота 100,0%) в виде белого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H), 6,58 (дт, $J = 10,5, 17,4$ Гц, 1H), 6,29-6,23 (m, 1H), 5,73 (ддд, $J = 1,8, 4,4, 10,5$ Гц, 1H), 3,93-3,86 (m, 2H), 3,86-3,76 (m, 1H), 3,73-3,37 (m, 4H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 299,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-125, I-126, I-127 и I-148



Стадия 1: 3-хлор-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол

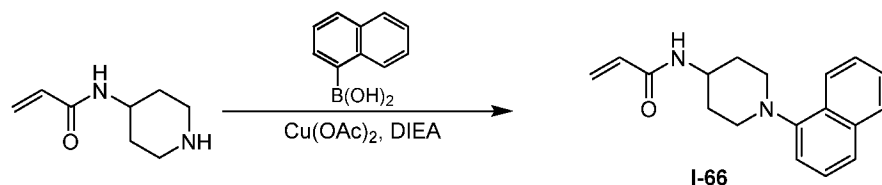
[00694] К раствору 3-бром-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазола (1 г, 2,25 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли HCl (229,50 г, 251,78 ммоль, 225,00 мл, 4 н., 111,95 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,55$), получая 3-хлор-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазол (640 мг, 1,46 ммоль, выход 64,8%, чистота 81%) в виде белого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,63-7,55 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 5,76 (t, $J = 10,1$ Гц, 1H), 4,02 (q, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,70 (дд, $J = 10,8, 17,4$ Гц, 1H), 2,16 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 356,1, 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: (5S)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(триазол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол и (5R)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол и (5R)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(триазол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол

[00695] К раствору 3-хлор-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-4,5-дигидроизоксазола (300 мг, 683,09 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (7 мл) добавляли Cs₂CO₃ (667,69 мг, 2,05 ммоль, 3 экв.) и 1*H*-триазол (235,89 мг, 3,42 ммоль, 198,22 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ : PE/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая соединение, которое отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 мм *30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [Neu-EtOH]; В%: 20%-20%, мин), получая (5*S*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(триазол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол (57,56 мг, 148,22 мкмоль, выход 21,7%, 100% чистота, СФХ: R_t = 2,812 мин, ЭИ = 100%, [α]^{26,15}_D = 15,71, MeOH, c = 0,042 г/100 мл) в виде белого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,87 (s, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 5,86 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 17,3 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 9,0, 17,4 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 389,2 [M+H]⁺ и (5*R*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол (25,55 мг, 65,7 мкмоль, 9,6% выхода, 100% чистота, СФХ: R_t = 3,103 мин, ЭИ = 100%, [α]^{26,1}_D = +139,13, MeOH, c = 0,023 г/100 мл) в виде белого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,29 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,90-5,84 (m, 1H), 4,15 (dd, J = 10,9, 17,6 Гц, 1H), 3,74 (dd, J = 9,0, 17,5 Гц, 1H), 2,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 389,2 [M+H]⁺ и (5*R*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(триазол-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол (53,29 мг, 131,87 мкмоль, 19,3% выход, 96,1% чистота, СФХ: R_t = 3,348 мин, ЭИ = 99,84%, [α]^{26,1}_D = +158,14, MeOH, c = 0,42 г/100 мл) в виде белого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,87 (s, 2H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 1,5, 7,8 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (d, J = 1,5 Гц, 2H), 5,85 (dd, J = 9,3, 10,8 Гц, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 17,2 Гц, 1H), 3,65 (dd, J = 9,0, 17,4 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 389,2 [M+H]⁺ и (5*S*)-5-[4-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]фенил]-3-(триазол-1-ил)-4,5-дигидроизоксазол (20,17 мг, 51,58 мкмоль, 7,5% выход, 99,3% чистота, СФХ: R = 3,489, ЭИ = 99,66%, [α]^{26,1}_D = -139,13, MeOH, c = 0,023 г/100 мл) в виде белого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,29 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,36-

7,30 (m, 2H), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,87 (dd, $J = 9,2, 10,6$ Гц, 1H), 4,15 (dd, $J = 10,9, 17,5$ Гц, 1H), 3,74 (dd, $J = 9,0, 17,6$ Гц, 1H), 2,24 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 389,2 $[M+H]^+$.

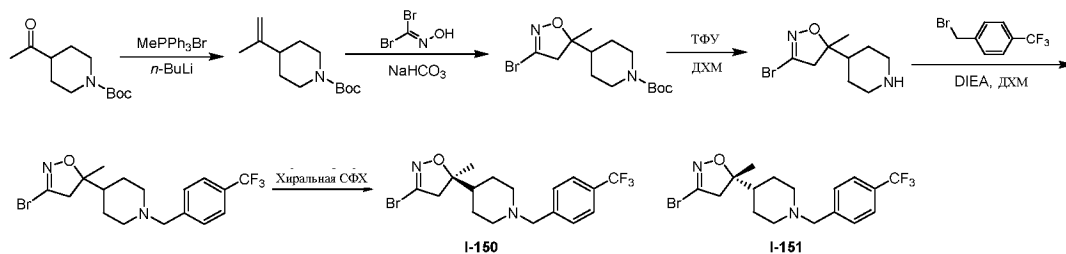
I-66



Стадия 1: *N*-[1-(1-нафтил)-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00696] Смесь *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамида (500 мг, 1,84 ммоль, 1 экв., HCl), 1-нафтилбороновой кислоты (378,85 мг, 2,20 ммоль, 1,2 экв.), Cu(OAc)₂ (666,83 мг, 3,67 ммоль, 2 экв.) и DIEA (1,19 г, 9,18 ммоль, 1,60 мл, 5 экв.) в ДХМ (10 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,42) показала, что образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1), получая неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05%NH₃·H₂O +10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин), получая *N*-[1-(1-нафтил)-4-пиперидил]проп-2-енамид (11,50 мг, 41,02 мкмоль, выход 2,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества красного цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,17-8,14 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,47 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 6,7$ Гц, 1H), 6,35 (dd, $J = 1,4, 17,0$ Гц, 1H), 6,32-6,10 (m, 1H), 5,68 (dd, $J = 1,2, 10,2$ Гц, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H); ЭР-ЖХМС/ m/z 281,1 $[M+H]^+$.

I-150 и I-151



Стадия 1: *трет*-бутил-4-изопропенилпиперидин-1-карбоксилат

[00697] К раствору метил(трифенил)фосфония бромид (1,12 г, 3,15 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (10 мл) охлаждали до -78°C , затем добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 1,45 мл, 1,5 экв.) по каплям в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до -78°C и медленно добавляли раствор *трет*-бутил-4-ацетилпиперидин-1-карбоксилат (550 мг, 2,42 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали при 28°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,65$), в результате чего получали *трет*-бутил-4-изопропенилпиперидин-1-карбоксилат (350 мг, 1,55 ммоль, выход 64,2%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 4,72-4,65 (m, 2H), 4,07-3,90 (m, 2H), 2,67-2,50 (m, 2H), 2,0-1,95 (m, 1H), 1,68 (s, 3H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 1,23-1,13 (m, 2H)

Стадия 2: *трет*-Бутил-4-(3-бром-5-метил-4H-изоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[00698] К раствору *трет*-бутил-4-изопропенилпиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,33 ммоль, 1 экв.) и дибромметанона оксима (270,05 мг, 1,33 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO_3 (1,12 г, 13,31 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,45$), в результате чего получали *трет*-бутил-4-(3-бром-5-метил-4H-изоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (370 мг, 948,3 мкмоль, выход 71,2%, чистота 89,0%) в виде масла светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,31-4,14 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,66-2,63 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 1,23-1,19 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 347,1, 348,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 3-бром-5-метил-5-(4-пиперидил)-4H-изоксазол

[00699] К раствору *трет*-бутил-4-(3-бром-5-метил-4H-изоксазол-5-ил)пиперидин-1-

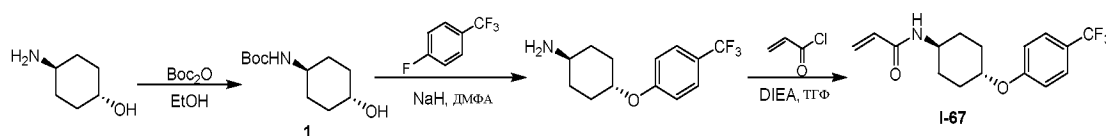
карбоксилата (370 мг, 948,32 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (108,13 мг, 948,32 мкмоль, 70,21 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который представлял собой 3-бром-5-метил-5-(4-пиперидил)-4*H*-изоксазол (300 мг, 805,75 мкмоль, выход 85,0%, чистота 97,0%, ТФУ) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,56 (s, 1H), 3,32 (d, *J* = 12,2 Гц, 2H), 2,84 (t, *J* = 10,5 Гц, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 1H), 1,77 (t, *J* = 13,3 Гц, 2H), 1,51-1,35 (m, 2H), 1,34-1,29 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 247,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: (5*R*)-3-Бром-5-метил-5-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4*H*-изоксазол и (5*S*)-3-Бром-5-метил-5-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4*H*-изоксазол

[00700] К раствору 3-бром-5-метил-5-(4-пиперидил)-4*H*-изоксазола (300 мг, 830,67 мкмоль, 1 экв., ТФУ) в ДХМ (15 мл) добавляли DIEA (536,79 мг, 4,15 ммоль, 723,44 мкл, 5 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (218,41 мг, 913,74 мкмоль, 140,91 мкл, 1,1 экв.) Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,45), в результате чего получали, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; В%: 15%-15%, мин), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-метил-5-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4*H*-изоксазол (40 мг, 98,70 мкмоль, выход 11,9%, чистота 100,0%, СФХ : R_t = 2,693 мин, ЭИ = 99,4%, [α]^{25,9}_D = +40,0, MeOH, c = 0,025 г/100 мл) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,65-7,60 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,20 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 2,97 (d, *J* = 11,0 Гц, 2H), 2,91 (d, *J* = 17,6 Гц, 1H), 2,03 (t, *J* = 11,7 Гц, 2H), 1,75-1,57 (m, 3H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,35 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 405,1, 406,1 [M+H]⁺. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток,

который лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-метил-5-[1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4*H*-изоксазол (42 мг, 103,64 мкмоль, выход 12,5%, чистота 100,0%, СФХ : $R_t = 2,903$ мин, ЭИ = 93,7%, $[\alpha]^{25,9}_D = -51,6$, MeOH, $c = 0,031$ г/100 мл) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,65-7,61 (m, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,20 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 2,97 (d, $J = 12,0$ Гц, 2H), 2,91 (d, $J = 17,6$ Гц, 1H), 2,03 (t, $J = 11,9$ Гц, 2H), 1,74-1,57 (m, 3H), 1,45-1,36 (m, 2H), 1,35 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 405,1, 406,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-67



Стадия 1: Трет-бутил-*N*-(4-гидроксициклогексил)карбамат

[00701] К раствору 4-аминоциклогексанола (200 мг, 1,74 ммоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) добавляли трет-бутоксикарбонил-трет-бутилкарбонат (1,14 г, 5,21 ммоль, 1,20 мл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 29 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/0, $R_f = 0,70$) показала, что исходное вещество оставалось и было обнаружено одно новое пятно. Смесь упаривали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,40$) с получением трет-бутил-*N*-(4-гидроксициклогексил)карбамата (240 мг, 1,11 ммоль, выход 64,2%, чистота 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 6,66 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 4,49 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 3,13 (s, 1H), 1,79-1,68 (m, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,14 (t, $J = 9,5$ Гц, 4H); В результате ЭР-ЖХМС не было обнаружено желаемого m/z .

Стадия 2: 4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексанамин

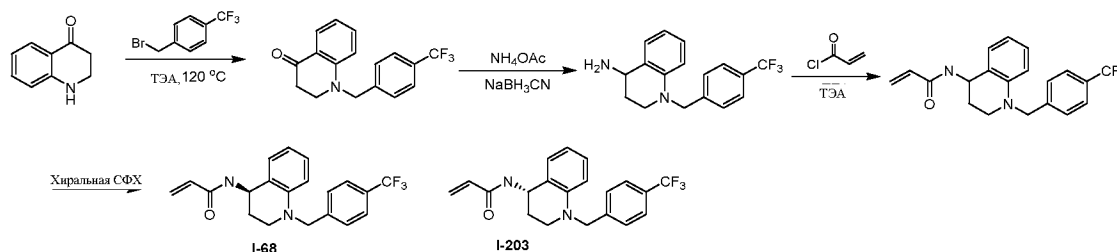
[00702] К перемешиваемому раствору трет-бутил-*N*-(4-гидроксициклогексил)карбамата (200 мг, 836,09 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли NaH (83,60 мг, 2,09 ммоль, 60%, 2,5 экв.) при 0 °С в течение 0,5 часа. Затем к реакционной смеси добавляли 1-фтор-4-(трифторметил)бензол (205,80 мг, 1,25 ммоль, 159,54 мкл, 1,5 экв.) и перемешивали при 80 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали ДХМ и изопропанолом ($V_{(\text{ДХМ})} : V_{(\text{изопропанол})} = 3 : 1$; 20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая

остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 100/1 до 10/1, ДХМ/MeOH = 100/1 до 10/1, $R_f = 0,38$), получая 4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексанамина (60 мг, 196,71 мкмоль, выход 23,5%, чистота 85,0%) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,52 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,33-4,23 (m, 1H), 2,94 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 2,17 (d, $J = 10,8$ Гц, 2H), 2,05 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 1,60-1,49 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 260,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: *N*-[4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексил]проп-2-енамид

[00703] К перемешиваемому раствору 4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексанамина (60 мг, 196,71 мкмоль, 1 экв.) и проп-2-еноилхлорида (23,14 мг, 255,72 мкмоль, 20,85 мкл, 1,3 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли Et_3N (59,71 мг, 590,13 мкмоль, 82,14 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5мм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 36%-56%, 10 мин), получая *N*-[4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексил] проп-2-енамид (16,61 мг, 51,75 мкмоль, выход 26,3%, чистота 97,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,04 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,14 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,27-6,18 (m, 1H), 6,11-6,04 (m, 1H), 5,56 (dd, $J = 2,2, 10,1$ Гц, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 9,8$ Гц, 2H), 1,52-1,43 (m, 2H), 1,43-1,33 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 314,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-68 и I-203



Стадия 1: 1-[[4-(Трифторметил)фенил]метил]-2,3-дигидрохинолин-4-он

[00704] К раствору 2,3-дигидро-1*H*-хинолин-4-она (200 мг, 1,36 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (389,80 мг, 1,63 ммоль, 251,48 мкл,

1,2 экв.) и DIEA (175,63 мг, 1,36 ммоль, 236,70 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 1,5 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,42), получая 1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,3-дигидрохиолин-4-он (370 мг, 1,19 ммоль, выход 87,4%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,95 (dd, J = 1,7, 7,9 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,32 (ddd, J = 1,7, 7,1, 8,6 Гц, 1H), 6,77 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 2,84-2,74 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 306,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хиолин-4-амин

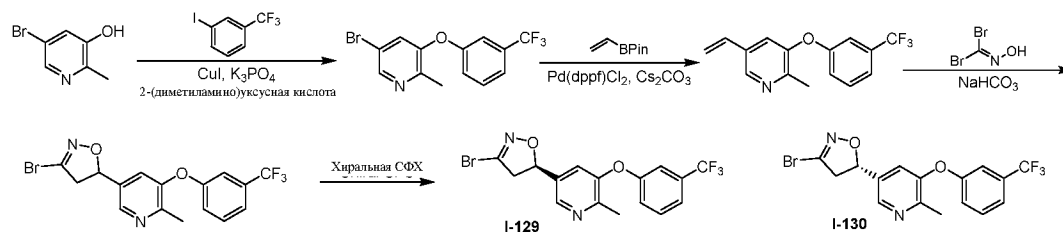
[00705] К перемешиваемому раствору 1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-2,3-дигидрохиолин-4-она (300 мг, 963,01 мкмоль, 1 экв.) и аммиака добавляли муравьиную кислоту (850,12 мг, 13,48 ммоль, 14 экв.) в MeOH (6 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляли NaBH₃CN (302,58 мг, 4,82 ммоль, 5 экв.) и перемешивали при 60 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Остаток разбавляли EtOAc (25 мл), затем доводили pH до 2 6 N HCl и перемешивали при 25 °С в течение 1 ч и подвергали экстракции с помощью H₂O (15 мл x 1). Объединенные слои воды промывали насыщенным водн. NaOH доводили pH до 9, затем подвергали экстракции EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки, получая 1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хиолин-4-амин (160 мг, 417,86 мкмоль, выход 43,4%, чистота 80,0%) в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,57 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,24 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,07-7,01 (m, 1H), 6,67 (dt, J = 1,0, 7,3 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,08 (t, J = 4,6 Гц, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H); ЭР-ЖХМС: желаемое m/z не обнаружено.

Стадия 3: N-[(4S)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хиолин-4-ил]проп-2-енамид и N-[(4R)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хиолин-4-ил]проп-2-енамид

[00706] К перемешиваемому раствору 1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-4-амина (110 мг, 287,28 мкмоль, 1 экв.) и проп-2-еноилхлорида (39,00 мг, 430,92 мкмоль, 35,14 мкл, 1,5 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли Et₃N (87,21 мг, 861,83 мкмоль, 119,96 мкл, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Остаток разбавляли H₂O (15 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: [вода(0,05% HCl) -ACN]; В%: 56%-76%, 10 мин), получая неочищенный продукт, который разделяли с помощью хиральной ТПУ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O ЕТОН]; В%: 20%-20%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[(4*S*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-4-ил]проп-2-енамид (27,99 мг, 77,00 мкмоль, выход 26,8%, чистота 99,1%, СФХ: R_t = 2,763 мин, ЭИ = 99,0%, [α]^{27,8}_D = +140 (MeOH, c = 0,05 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,59 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,72-6,64 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,34 (dd, *J* = 1,2, 17,1 Гц, 1H), 6,14-6,05 (m, 1H), 5,75 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,69 (dd, *J* = 1,2, 10,3 Гц, 1H), 5,27-5,19 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 361,2 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[(4*R*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-4-ил]проп-2-енамид (26,43 мг, 72,77 мкмоль, выход 25,3%, чистота 99,2% СФХ: R_t = 3,020 мин, ЭИ = 98,46%, [α]^{27,7}_D = -104,348 (MeOH, c = 0,046 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,59 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,12-7,05 (m, 1H), 6,68 (t, *J* = 7,3 Гц, 1H), 6,49 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,34 (dd, *J* = 1,3, 17,0 Гц, 1H), 6,15-6,05 (m, 1H), 5,76 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 5,69 (dd, *J* = 1,5, 10,3 Гц, 1H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,61-4,47 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H), 2,26-2,15 (m, 2H); ЭР-ЖХМС/*m/z* 361,2

[M+H]⁺.

I-129 и I-130



Стадия 1: 5-Бром-2-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин

[00707] К перемешиваемому раствору 5-бром-2-метилпиридин-3-ола (500 мг, 2,66 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (30 мл) добавляли K₃PO₄ (1,13 г, 5,32 ммоль, 2 экв.), CuI (50,65 мг, 265,93 мкмоль, 0,1 экв.), пиридин-2-карбоновую кислоту (32,74 мг, 265,93 мкмоль, 0,1 экв.) и 1-иод-3-(трифторметил)бензол (868,00 мг, 3,19 ммоль, 459,26 мкл, 1,2 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 120 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), затем промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл x 2). Водную фазу подвергали экстракции EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,35), получая 5-бром-2-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин (220 мг, 638,57 мкмоль, выход 24,0%, чистота 96,4%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,61-8,43 (m, 1H), 7,80-7,69 (m, 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,41 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,33-7,22 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 332,0, 334,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-Метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]-5-винилпиридин

[00708] К раствору 5-бром-2-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]пиридина (220 мг, 638,57 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (46,72 мг, 63,86 мкмоль, 0,1 экв.), Cs₂CO₃ (624,18 мг, 1,92 ммоль, 3 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (118,02 мг, 766,29 мкмоль, 129,98 мкл, 1,2 экв.). Смесь продували с помощью N₂ в течение 3 мин и перемешивали при 100 °С в течение 30 мин при обработке микроволновым излучением. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25), получая 2-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]-5-

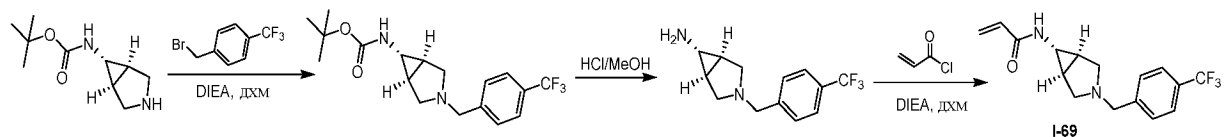
винилпиридин (150 мг, 510,28 мкмоль, выход 79,9%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,45 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,49 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (dd, $J = 1,8, 8,2$ Гц, 1H), 6,74 (dd, $J = 11,1, 17,7$ Гц, 1H), 5,94 (d, $J = 17,7$ Гц, 1H), 5,36 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 280,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (5R)-3-Бром-5-[6-метил-5-[3-(трифторметил)фенокси]-3-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-3-бром-5-[6-метил-5-[3-(трифторметил)фенокси]-3-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол

[00709] К перемешиваемому раствору 2-метил-3-[3-(трифторметил)фенокси]-5-винилпиридина (150 мг, 483,43 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли NaHCO_3 (406,13 мг, 4,83 ммоль, 188,02 мкл, 10 экв.) и дибромметанона оксим (147,08 мг, 725,14 мкмоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь оставляли при 25 °C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл), затем промывали насыщенным раствором NaCl (30 мл x 2). Водную фазу подвергали экстракции EtOAc (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, $R_f = 0,30$), затем отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 35%-35%, мин), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H_2O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-бром-5-[6-метил-5-[3-(трифторметил)фенокси]-3-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол (25 мг, 62,32 мкмоль, выход 12,9%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,698$, ЭИ = 99,4%, $[\alpha]^{26,1}_D = +109,6$ (MeOH, $c = 0,052$ г/100 мл)) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,33 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,69 (dd, $J = 9,0, 10,5$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J = 10,9, 17,2$ Гц, 1H), 3,18 (dd, $J = 8,8, 17,1$ Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,54-2,50 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 401,1, 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H_2O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-бром-5-[6-метил-5-[3-(трифторметил)фенокси]-3-пиридил]-4,5-дигидроизоксазол (25 мг, 62,32 мкмоль, выход 12,9%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 4,388$, ЭИ = 99,8%, $[\alpha]^{26,1}_D = -118,5$ (MeOH, $c = 0,054$ г/100 мл)) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,33 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,23 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,69 (dd, $J = 8,9, 10,6$ Гц, 1H), 3,66 (dd, $J = 10,9, 17,2$ Гц, 1H), 3,18 (dd, $J = 8,8, 17,4$ Гц, 1H), 2,52 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 401,1, 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-69



Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамат

[00710] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамата (40 мг, 201,75 мкмоль, 1 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (48,23 мг, 201,75 мкмоль, 31,11 мкл, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (52,15 мг, 403,51 мкмоль, 70,28 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Растворитель удаляли, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, $R_f = 0,45$), получая *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамат (66 мг, 181,49 мкмоль, выход 89,9%, чистота 98,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,53 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 4,59 (br s, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,06 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 2,90 (br s, 1H), 2,40-2,38 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 2H), 1,44 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 357,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

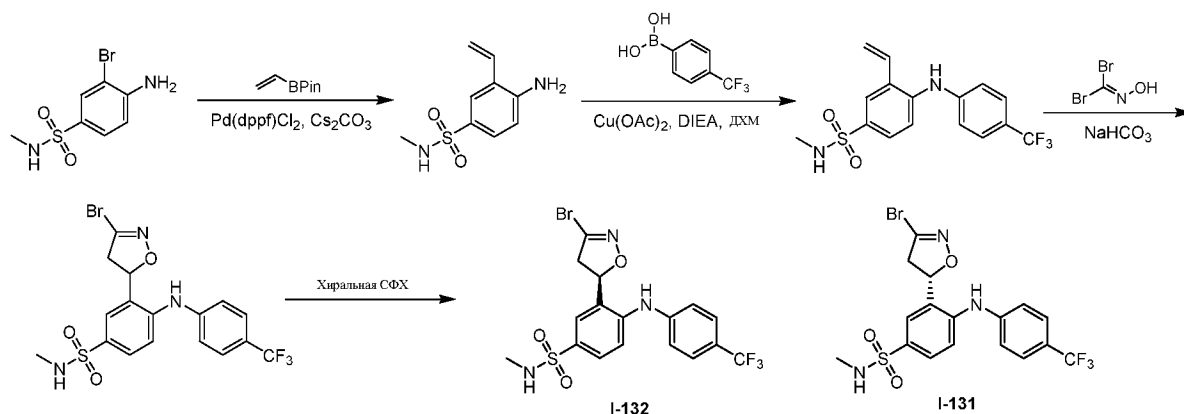
Стадия 2: (1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амин

[00711] Смесь *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамата (66 мг, 181,49 мкмоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (5 мл, 4 М) перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали (1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амин (58 мг, 178,32 мкмоль, выход 98,3%, чистота 90,0%, HCl) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,85-7,79 (m, 4H), 4,51 (br s, 2H), 3,74-3,65 (m, 4H), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,34-2,31 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 257,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид

[00712] К раствору (1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-амина (58 мг, 203,69 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (78,98 мг, 611,08 мкмоль, 106,44 мкл, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (18,44 мг, 203,69 мкмоль, 16,61 мкл, 1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36% - 66%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (28,3 мг, 91,20 мкмоль, выход 44,8%, чистота 100%, СФХ: R_t = 3,013, ЭИ = 100%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,54 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 6,27 (dd, *J* = 1,1, 16,9 Гц, 1H), 6,01 (dd, *J* = 10,4, 16,9 Гц, 1H), 5,62 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 5,52 (br s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,17-3,08 (m, 3H), 2,42 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 311,2 [M+H]⁺.

I-131 и I-132



Стадия 1: 4-амино-N-метил-3-винилбензолсульфонамид

[00713] К раствору 4-амино-3-бром-N-метилбензолсульфонамида (1 г, 3,77 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (137,99 мг, 188,59 мкмоль, 0,05 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (668,05 мг, 4,34 ммоль, 735,73 мкл, 1,15 экв.) и Cs₂CO₃ (2,46 г, 7,54 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,6), получая 4-амино-*N*-метил-3-винилбензолсульфонамид (700 мг, 2,97 ммоль, выход 78,7%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,75 (d, *J* = 2,20 Гц, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,20, 8,56 Гц, 1H), 6,74-6,65 (m, 2H), 5,72 (dd, *J* = 0,98, 17,36 Гц, 1H), 5,46 (dd, *J* = 0,86, 11,13 Гц, 1H), 2,65 (d, *J* = 5,38 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 213,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: *N*-Метил-4-[4-(трифторметил)анилино]-3-винилбензолсульфонамид

[00714] К раствору 4-амино-*N*-метил-3-винилбензолсульфонамида (400 мг, 1,70 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (462,07 мг, 2,54 ммоль, 1,5 экв.), [4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (644,22 мг, 3,39 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (657,58 мг, 5,09 ммоль, 886,22 мкл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере O₂ (15 psi (примерно 103 кПа)) при 30 °C в течение 48 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,3), получая *N*-метил-4-[4-(трифторметил)анилино]-3-винилбензолсульфонамид (60 мг, 151,53 мкмоль, выход 8,9%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,92 (d, *J* = 2,20 Гц, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,20, 8,56 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,31 Гц, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,56 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,56 Гц, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,80 (d, *J* = 0,98 Гц, 1H), 5,48-5,56 (m, 1H), 2,71 (d, *J* = 5,38 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 357,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: (*S*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-*N*-метил-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)бензолсульфонамид и (*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-*N*-метил-4-((4-(трифторметил)фенил)амино)бензолсульфонамид

[00715] К раствору дибромметанона оксима (36,88 мг, 181,84 мкмоль, 1,2 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (127,30 мг, 1,52 ммоль, 10 экв.) и *N*-метил-4-[4-(трифторметил)анилино]-3-винилбензолсульфонамид (60 мг, 151,53 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 27 °C в течение 16 ч. Смесь фильтровали, промывали EtOAc (10 мл x 2). Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с

помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,3$), в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм *30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O EtOH]; В%: 25%-25%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[4-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (36,25 мг, 73,22 мкмоль, выход 48,3%, чистота 96,6%, СФХ: $R_t = 4,484$, ЭИ = 99,5%, $[\alpha]^{26,1}_D = -52,0$ (CH₃OH, $c = 0,05$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,84-7,74 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,61$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 8,61$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 8,22$ Гц, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,78 (t, $J = 11,15$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J = 5,48$ Гц, 1H), 3,52 (d, $J = 11,35$ Гц, 2H), 2,70 (d, $J = 5,48$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 478,0, 480,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[4-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (20,6 мг, 40,92 мкмоль, выход 27,0%, чистота 95,0%, СФХ: $R_t = 4,281$, ЭИ = 98,1%, $[\alpha]^{26,1}_D = +44,0$ (CH₃OH, $c = 0,05$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,84-7,74 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,61$ Гц, 2H), 7,51 (d, $J = 8,61$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 8,22$ Гц, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,78 (t, $J = 11,15$ Гц, 1H), 4,30 (d, $J = 5,48$ Гц, 1H), 3,52 (d, $J = 11,35$ Гц, 2H), 2,70 (d, $J = 5,48$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 478,0, 480,0 [M+H]⁺.

I-152 и I-153



Стадия 1: 3-бром-5-[1-[(*1R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

[00716] К раствору 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (520 мг, 1,35 ммоль, 1,06 экв., ТФУ) и [(*1R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]метансульфоната (380 мг, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,25 г, 3,82 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O

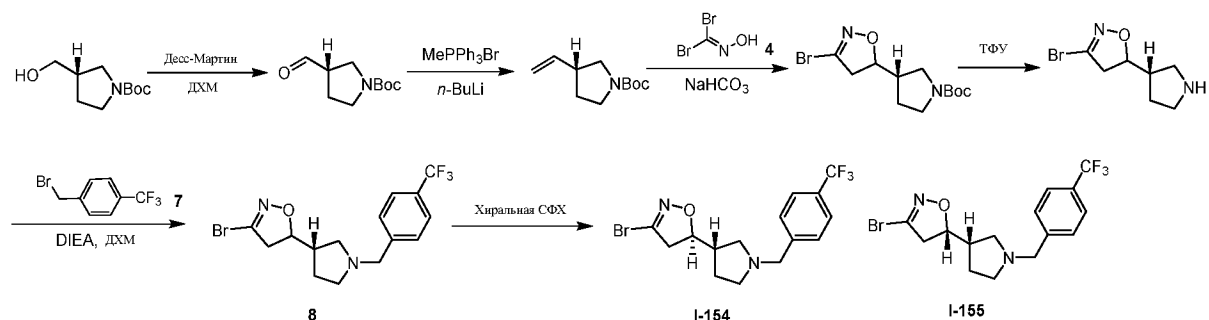
(20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин), получая 3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (250 мг, 616,90 мкмоль, выход 48,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР-ЖХМС m/z 407,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: (5*S*)-3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*R*)-3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

[00717] 3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (250 мг, 616,90 мкмоль, 1 экв.) отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O- MeOH]; В%: 20%-20%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (30,1 мг, 73,68 мкмоль, выход 11,9%, чистота 99,2%, СФХ: R_t = 2,431, D_r = 99,7%, [α]^{26,9}_D = +48,485 (MeOH, c = 0,033 г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,57 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,19 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,01 (dd, J = 8,8, 17,2 Гц, 1H), 2,85 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,02 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 1,93 (t, J = 11,2 Гц, 1H), 1,88-1,81 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,39-1,26 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 405,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, а затем отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм * 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O- MeOH]; В%: 15%-15%), в результате чего получали пик 3 и пик 4. Пик 4 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (40,05 мг, 98,8 мкмоль, выход 16,0%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 2,663, D_r = 99,64%, [α]^{26,8}_D = -83,33

(MeOH, $c = 0,024$ г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,62 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,51-4,44 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,16 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,02 (dd, $J = 8,8, 17,2$ Гц, 1H), 2,84 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,93-1,83 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,47-1,37 (m, 4H), 1,32-1,21 (m, 1H); ЭР-ЖХМС/ m/z 405,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-154 и I-155



Стадия 1: *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат

[00718] К смеси *трет*-бутил-(3*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,7 г, 8,45 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (4,66 г, 10,98 ммоль, 1,3 экв.) при 25 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,30$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 100/1 до 4/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,50$), получая *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (1,5 г, 7,53 ммоль, выход 89,1%, чистота не определена) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 9,70 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 2: *трет*-бутил-(3*R*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилат

[00719] К раствору метил(трифенил)фосфония бромид (4,03 г, 11,29 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (40 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 5,42 мл, 1,8 экв.) в атмосфере N_2 при -70 °С. Смесь перемешивали при -70~0 °С в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до -70 °С. По каплям добавляли раствор *трет*-бутил-(3*S*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (1,5 г, 7,53 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) в атмосфере N_2 при -70 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 11,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,60$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали

экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60), получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилат (530 мг, 2,69 ммоль, выход 35,7%, чистота не определена) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,77 (td, *J* = 8,5, 17,1 Гц, 1H), 5,14-5,08 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 3,63-3,40 (m, 2H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,13-2,98 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*S*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат

[00720] Смесь *трет*-бутил-(3*R*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилата (530 мг, 2,69 ммоль, 1 экв.), дибромметанона оксима (600 мг, 2,96 ммоль, 1,1 экв.) и NaHCO₃ (2,26 г, 26,87 ммоль, 10 экв.) в EtOAc (20 мл) перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,32, 0,27) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,32, 0,27), в результате чего получали *трет*-бутил-(3*S*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат (630 мг, 1,97 ммоль, выход 73,5%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,73-4,48 (m, 1H), 3,70-3,42 (m, 2H), 3,31 (dd, *J* = 10,5, 17,1 Гц, 2H), 3,24-3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, *J* = 8,3, 16,9 Гц, 1H), 2,46 (qd, *J* = 7,9, 16,0 Гц, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H) 2,00-1,74 (m, 1H), 1,47 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 263,1, 2651 [M-*t*-Bu+H]⁺.

Стадия 4: 3-бром-5-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол

[00721] К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 939,87 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 28,74 экв.) при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-бром-5-[(3*S*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (310 мг, 930,65 мкмоль, выход 99,0%, чистота не определена, ТФУ) в виде бесцветного масла, которое применяли

на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,90-4,69 (m, 1H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,44 (dd, $J = 10,6, 16,4$ Гц, 2H), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 7,6, 17,4$ Гц, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 1,96 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H).

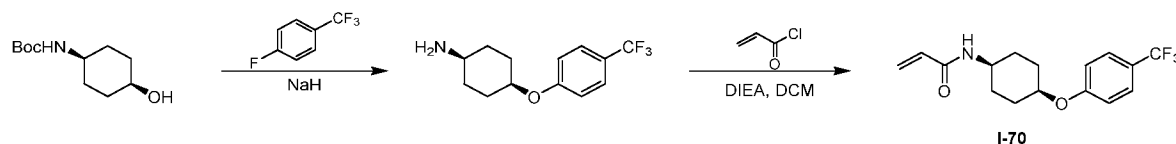
Стадия 5: (5R)-3-Бром-5-[(3S)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол и (5S)-3-бром-5-[(3S)-1-[[4-

(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол

[00722] Смесь 3-бром-5-[(3S)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазола (310 мг, 930,65 мкмоль, 1 экв., ТФУ), 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (225 мг, 941,30 мкмоль, 1,01 экв.) и DIEA (600 мг, 4,64 ммоль, 808,63 мкл, 4,99 экв.) в ДХМ (20 мл) перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,40$). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток (98 мг), который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$]; В%: 20%-20%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5R)-3-бром-5-[(3S)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (29,45 мг, 77,84 мкмоль, выход 8,4%, чистота 99,7%, СФХ: $R_t = 0,682$, $D_r = 100\%$, $[\alpha]^{27,3}_D = +64,41$ (CHCl_3 , $c = 0,059$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,58 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,68 (ddd, $J = 6,5, 8,9, 10,5$ Гц, 1H), 3,72-3,61 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,69 (dt, $J = 5,3, 8,5$ Гц, 1H), 2,57 (d, $J = 7,4$ Гц, 3H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 377,1, 379,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-бром-5-[(3S)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (40,43 мг, 105,80 мкмоль, выход 11,4%, чистота 98,7%, СФХ: $R_t = 1,338$, $D_r = 100\%$, $[\alpha]^{27,4}_D = -61,29$ (CHCl_3 , $c = 0,062$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,58 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,67 (td, $J = 8,4, 10,2$ Гц, 1H), 3,72-3,60 (m,

2H), 3,26 (dd, $J = 10,2, 17,2$ Гц, 1H), 2,95 (dd, $J = 8,2, 17,2$ Гц, 1H), 2,73-2,61 (m, 2H), 2,60-2,43 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,49 (qd, $J = 6,7, 13,5$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 377,1, 379,1 $[M+H]^+$.

I-70



Стадия 1: 4-[4-(Трифторметил)фенокси]циклогексанамин

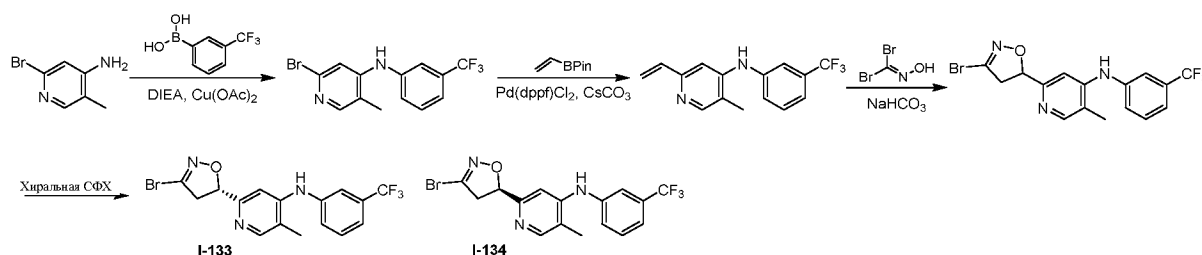
[00723] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-*N*-(4-гидроксициклогексил)карбамата (500 мг, 2,32 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли NaH (139,33 мг, 3,48 ммоль, чистота 60%, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 30 мин. К указанной выше реакционной смеси добавляли 1-фтор-4-(трифторметил)бензол (381,12 мг, 2,32 ммоль, 295,44 мкл, 1 экв.), после чего проводили перемешивание при 80 °С в течение 12 ч. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10:1, $R_f = 0,96$) показала, что исходное вещество оставалось и было обнаружено одно новое пятно. Смесь упаривали до остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ДХМ/MeOH = 1/0 до 10/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 10/1, $R_f = 0,1$), получая 4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексанамин (180 мг, 451,27 мкмоль, выход 19,4%, чистота 65%) в виде масла желтого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,93 (d, $J = 17,4$ Гц, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,06-2,95 (m, 1H), 1,75-1,72 (m, 1H), 1,68 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 1,61 (d, $J = 10,0$ Гц, 3H), 1,42-1,35 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 260,3 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *N*-[4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексил]проп-2-енамид

[00724] К раствору 4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексанамина (180 мг, 451,27 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли Et_3N (136,99 мг, 1,35 ммоль, 188,43 мкл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (61,27 мг, 676,91 мкмоль, 55,19 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 *25 мм *5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 38%-68%, 10 мин). Желаемую

фракцию лиофилизировали с получением *N*-[4-[4-(трифторметил)фенокси]циклогексил]проп-2-енамида (20 мг, 63,1 мкмоль, выход 14,0%, чистота 98,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,05 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,12 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,29-6,19 (m, 1H), 6,11-6,03 (m, 1H), 5,60-5,52 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,85-3,73 (m, 1H), 1,90 (dd, *J* = 4,4, 13,4 Гц, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,63 (d, *J* = 4,6 Гц, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 314,1 [M+H]⁺.

I-133 и I-134



Стадия 1: 2-Бром-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амин

[00725] К раствору 2-бром-5-метилпиридин-4-амина (450 мг, 2,41 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли DIEA (932,85 мг, 7,22 ммоль, 1,26 мл, 3 экв.), [3-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (1,14 г, 6,01 ммоль, 2,5 экв.), Cu(OAc)₂ (874,00 мг, 4,81 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 72 ч в атмосфере кислорода. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45), получая 2-бром-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амин (200 мг, 600,97 мкмоль, выход 25,0%, чистота 99,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,1 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 2,17 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 331,0, 333,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-2-винилпиридин-4-амин

[00726] К раствору 2-бром-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амина (100 мг, 302,00 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (295,19 мг, 905,99 мкмоль, 3 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (55,81 мг, 362,39

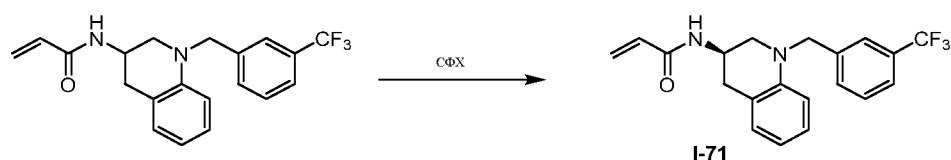
мкмоль, 61,47 мкл, 1,2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (22,10 мг, 30,20 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь продували посредством N₂ в течение 2 мин и перемешивали при 100 °С в течение 30 ч под воздействием микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,49), получая 5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-2-винилпиридин-4-амин (84 мг, 301,86 мкмоль, выход 99,9%, чистота 100%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,26 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (dd, J = 10,8, 17,4 Гц, 1H), 6,06 (dd, J = 1,1, 17,5 Гц, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,39 (dd, J = 1,0, 10,8 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 279,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-[(5*S*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амин и 2-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амин

[00727] К раствору 5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-2-винилпиридин-4-амина (84 мг, 301,86 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (4 мл) добавляли NaHCO₃ (253,58 мг, 3,02 ммоль, 10 экв.) и оксим дибромметанона (73,47 мг, 362,24 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до остатка, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,55), получая соединение, которое отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм *30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O IPA]; В%: 20%-20%, мин) до пика 1 и пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 2-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амин (15,22 мг, 36,74 мкмоль, выход 12,2%, чистота 96,6%, СФХ : R_t = 3,287 мин, ЭИ = 99,32%, [α]^{24,8}_D = -243,14, MeOH, c = 0,051 г/100 мл) в виде твердого вещества зеленого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H),

5,63-5,56 (m, 1H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 401,8 $[M+H]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали 2-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-5-метил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]пиридин-4-амин (17,75 мг, 43,02 мкмоль, выход 14,3%, чистота 97%, СФХ : $R_t = 3,645$ мин, ЭИ = 98,52%, $[\alpha]^{24,8}_D = +240,68$, MeOH, $c = 0,059$ г/100 мл) в виде твердого вещества зеленого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,26 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,60 (dd, $J = 7,8, 10,8$ Гц, 1H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 1H), 2,22 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 399,9, 401,8 $[M+H]^+$.

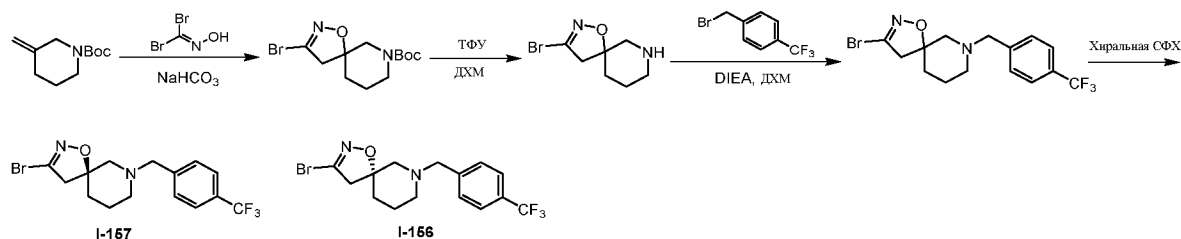
I-71



Стадия 1: *N*-[(3*R*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-3-ил]проп-2-енамид

[00728] Исходный материал отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250мм*30мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ EtOH]; В%: 15%-15%, мин), в результате чего получали пик 1 ($R_t = 2,697$) и пик 2 ($R_t = 3,182$). Второй пик 1 отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ EtOH]; В%: 20%-20%, мин), в результате чего получали пик 1. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и H_2O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[(3*R*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-3-ил]проп-2-енамид (19,41 мг, 53,38 мкмоль, выход 10,3%, чистота 99,1%) (СФХ: $R_t = 2,697$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{27,6}_D = + 65,384$ (MeOH, $c = 0,052$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,56-7,48 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,74-6,68 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,28 (dd, $J = 1,2, 16,8$ Гц, 1H), 6,08-5,99 (m, 1H), 5,84 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,65 (dd, $J = 1,6, 10,2$ Гц, 1H), 4,67-4,60 (m, 1H), 4,59-4,48 (m, 2H), 3,59 (dd, $J = 2,3, 11,7$ Гц, 1H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,22 (dd, $J = 4,7, 16,4$ Гц, 1H), 2,82 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 361,2 $[M+H]^+$.

I-156 и I-157



Стадия 1: трет-бутил-3-бром-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-9-карбоксилат

[00729] Смесь *tert*-бутил-3-метилпиперидин-1-карбоксилата (1 г, 5,07 ммоль, 1 экв.), оксима дибромметанона (1,54 г, 7,60 ммоль, 1,5 экв.), NaHCO₃ (4,26 г, 50,69 ммоль, 10 экв.) в EtOAc (10 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали, разбавляли водой (80 мл) и подвергали экстракции ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc=100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,44), получая *tert*-бутил-3-бром-1-окса-2,9-дiazаспират[4,5]дец-2-ен-9-карбоксилат (940 мг, 2,06 ммоль, выход 40,7%, чистота 70,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 3,72-3,59 (m, 2H), 3,23-2,94 (m, 4H), 1,97-1,78 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 319,1, 321,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-бром-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен

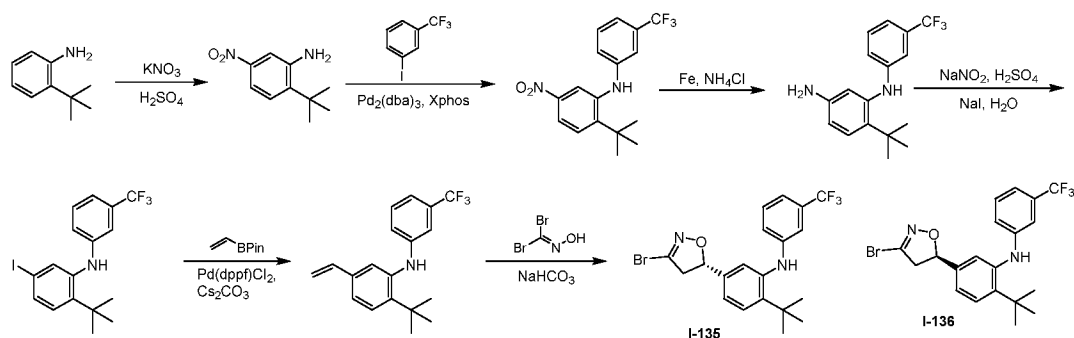
[00730] Смесь *tert*-бутил-3-бром-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-9-карбоксилата (940 мг, 2,06 ммоль, 1 экв.), TFA (4,62 г, 40,52 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (15 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 3-бром-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен (1,37 г, 1,32 ммоль, выход 63,8%, чистота 32,0%, TFA) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 3,27-3,11 (m, 4H), 3,08-2,96 (m, 2H), 1,97-1,81 (m, 4H); ЭР-ЖХМС: *m/z* не обнаружено.

Стадия 3: (S) 3-бром-9-[[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен и (R) 3-бром-9-[[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен

[00731] Смесь 3-бром-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ена (500 мг, 480,33 мкмоль, 1

экв.), 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (114,82 мг, 480,33 мкмоль, 74,07 мкл, 1 экв.) и DIEA (248,32 мг, 1,92 ммоль, 334,66 мкл, 4 экв.) в DCM (5 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,45), а затем отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 10%-10%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в CH₃CN (10 мл) и воде (20 мл) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали (*R*)-3-бром-9-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен (9,27 мг, 24,38 мкмоль, выход 5,1%, чистота 99,2%, R_t = 2,163, ЭИ = 96,8%, [α]^{24,0}_D = +22,857 (MeOH, c = 0,035 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,63 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 1H), 2,55 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 2,43-2,18 (m, 2H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,63-1,54 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 377,1, 379,1 [M+H]⁺. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 23%-48%, 11 мин) и лиофилизировали. Остаток растворяли в воде (20 мл), pH доводили до 10 с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и подвергали экстракции с помощью ДХМ (20 мл x 2). Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали, получая остаток, который растворяли в CH₃CN (10 мл) и воде (20 мл), с последующей лиофилизацией, получая (*S*)-3-бром-9-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-1-окса-2,9-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен (7,32 мг, 19,41 мкмоль, выход 4,0%, чистота 100,0%, R_t = 2,313, ЭИ = 91,4%, [α]^{24,0}_D = -56 (MeOH, c = 0,05 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,19 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 2,96 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 2,71-2,55 (m, 2H), 2,30 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 2,14 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 1,88-1,68 (m, 3H), 1,55-1,49 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 376,8, 378,8 [M+H]⁺.

I-135 и I-136



Стадия 1: 2-*tert*-бутил-5-нитроанилин

[00732] К раствору 2-*tert*-бутиланилина (2 г, 13,40 ммоль, 2,09 мл, 1 экв.) в H₂SO₄ (20 мл) добавляли KNO₃ (2,03 г, 20,10 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,29) показала, что большая часть исходного вещества была израсходована и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,29), получая 2-*tert*-бутил-5-нитроанилин (2,15 г, 10,76 ммоль, выход 80,2%, чистота 97,2%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,22-1,27 (m, 9 H) 3,91-3,99 (m, 2 H) 7,14 (d, J = 8,70 Гц, 1 H) 7,33 (d, J = 2,44 Гц, 1 H) 7,34 (d, J = 2,44 Гц, 1 H); ЭР-ЖХМС m/z 195,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: 2-*tert*-Бутил-5-нитро-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00733] Смесь 2-*tert*-бутил-5-нитроанилина (2,15 г, 10,01 ммоль, 1 экв.), 1-иод-3-(трифторметил)бензола (4,08 г, 15,01 ммоль, 2,16 мл, 1,5 экв.) и *t*-BuONa (2,89 г, 30,03 ммоль, 3 экв.) в толуоле (40 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (916,52 мг, 1,00 ммоль, 0,1 экв.) и XPhos (1,43 г, 3,00 ммоль, 0,3 экв.), дегазировали и продували с помощью N₂ 3 раза, и затем смесь перемешивали при 110 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,53), получая 2-*tert*-бутил-5-нитро-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин (3,88 г, 8,65 ммоль, выход 86,4%, чистота 75,4%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃)

δ ppm 1,49 (s, 9 H) 7,05 (d, $J = 7,83$ Гц, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,19 (d, $J = 7,83$ Гц, 1 H) 7,36-7,42 (m, 1 H) 7,59 (d, $J = 9,00$ Гц, 1 H) 7,89 (dd, $J = 8,61, 2,35$ Гц, 1 H) 8,08 (d, $J = 2,74$ Гц, 1 H); ЭР-ЖХМС m/z 339,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: 4-трет-Бутил-*N*3-[3-(трифторметил)фенил]бензол-1,3-диамин

[00734] К раствору 2-трет-бутил-5-нитро-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (3,88 г, 8,60 ммоль, 1 экв.) в EtOH (15 мл), H₂O (10 мл) и ТГФ (15 мл) добавляли Fe (2,40 г, 43,01 ммоль, 5 экв.) и NH₄Cl (4,60 г, 86,01 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1 R_f = 0,55) показала, что большая часть исходного вещества была израсходована и образовалось одно новое пятно. Смесь фильтровали, и остаток на фильтре ополаскивали с использованием ПЭ (10 мл x 2), сушили. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,55), получая 4-трет-бутил-*N*3-[3-(трифторметил)фенил]бензол-1,3-диамин (2,7 г, 7,01 ммоль, выход 81,4%, чистота 80,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,59-1,68 (m, 9 H) 3,83 (s, 1 H) 3,74-3,91 (m, 1 H) 5,76 (s, 1 H) 6,75 (dd, $J = 8,54, 2,29$ Гц, 1 H) 6,85 (d, $J = 2,14$ Гц, 1 H) 7,18 (d, $J = 8,39$ Гц, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,47-7,55 (m, 2 H); ЭР-ЖХМС m/z 309,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4: 2-трет-Бутил-5-йод-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00735] К раствору 4-трет-бутил-*N*3-[3-(трифторметил)фенил]бензол-1,3-диамина (1,2 г, 3,11 ммоль, 1 экв.) в MeCN (15 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли H₂SO₄ (763,40 мг, 7,78 ммоль, 414,89 мкл, 2,5 экв.), растворенную в H₂O (5 мл). После перемешивания в течение 5 мин по каплям добавляли раствор NaNO₂ (429,63 мг, 6,23 ммоль, 2 экв.) в H₂O (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 15 мин при 0 °С. Затем добавляли раствор NaI (1,87 г, 12,45 ммоль, 4 экв.) в H₂O (5 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,63), получая 2-трет-бутил-5-йод-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (460 мг,

877,82 мкмоль, выход 28,1%, чистота 80%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,40 (s, 9 H) 5,48 (s, 1 H) 6,90-6,94 (m, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,09 (d, J = 7,43 Гц, 1 H) 7,16 (d, J = 8,22 Гц, 1 H) 7,31 (t, J = 7,83 Гц, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,61, 1,96 Гц, 1 H) 7,54-7,58 (m, 1 H); ЭР-ЖХМС m/z 420,1 [M+H]⁺.

Стадия 5: 2-трет-Бутил-N-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилин

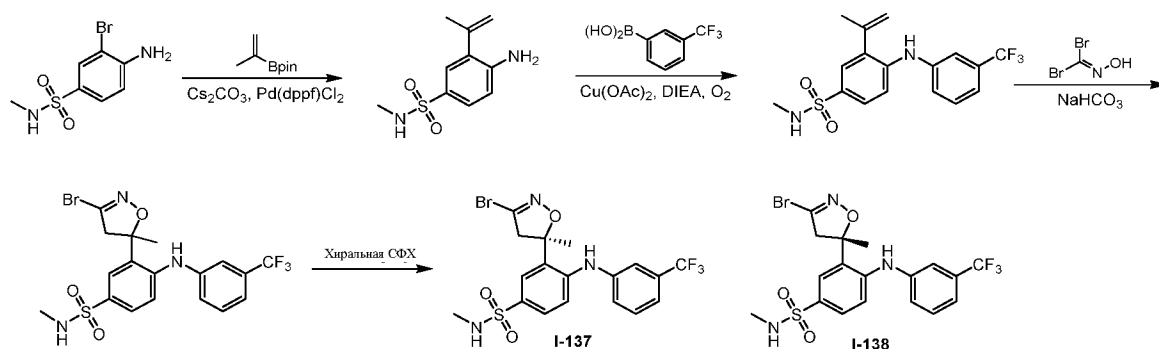
[00736] К раствору 2-трет-бутил-5-иод-N-[3-(трифторметил)фенил]анилина (410 мг, 782,40 мкмоль, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (156,65 мг, 1,02 ммоль, 172,52 мкл, 1,3 экв.) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (28,62 мг, 39,12 мкмоль, 0,05 экв.) и Cs₂CO₃ (509,84 мг, 1,56 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,61), получая 2-трет-бутил-N-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилин (310 мг, 776,55 мкмоль, выход 99,2%, чистота 80,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,35-1,43 (m, 9 H) 5,12-5,29 (m, 1 H) 5,44-5,53 (m, 1 H) 5,64 (dd, J = 17,61, 0,73 Гц, 1 H) 6,54-6,71 (m, 1 H) 6,84-6,92 (m, 1 H) 6,96-7,08 (m, 2 H) 7,12-7,20 (m, 1 H) 7,23-7,32 (m, 2 H) 7,38-7,44 (m, 1 H); ЭР-ЖХМС m/z 320,3 [M+H]⁺.

Стадия 6: 5-[(5S)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-трет-бутил-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин и 5-[(5R)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-трет-бутил-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин

[00737] К раствору 2-трет-бутил-N-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилина (280 мг, 701,40 мкмоль, 1 экв.), дибромметанона оксима (184,95 мг, 911,81 мкмоль, 1,3 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли NaHCO₃ (589,22 мг, 7,01 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,54), получая продукт. Остаток отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL

CHIRALCEL OJ-H (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃·H₂O ЕТОН]; В%: 20%-20%, мин. Пик 1, 1,905, пик 2, 2,186), в результате чего получали пик 1 (1,930) и пик 2 (2,207)). Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-*трет*-бутил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (45,7 мг, 101,49 мкмоль, выход 14,4%, чистота 98,0%) (СФХ: Rt = 1,930, ЭИ = 100%, [α]^{25,7}_D = -130,9 (MeOH, c = 0,050 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 3,18 (dd, *J* = 17,17, 8,93 Гц, 1 H) 3,58 (dd, *J* = 17,09, 10,83 Гц, 1 H) 5,55 (s, 1 H) 5,60 (dd, *J* = 10,68, 9,16 Гц, 1 H) 6,89-6,93 (m, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,07 (d, *J* = 7,78 Гц, 1 H) 7,11 (dd, *J* = 8,32, 1,91 Гц, 1 H) 7,21-7,25 (m, 1 H) 7,30 (t, *J* = 7,86 Гц, 1 H) 7,48 (d, *J* = 8,24 Гц, 1 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 441,0,443,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-*трет*-бутил-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (44,57 мг, 97,06 мкмоль, выход 13,8%, чистота 96,1%) (СФХ: Rt = 2,207, ЭИ = 99,94%, [α]^{25,7}_D = +120,0 (MeOH, c = 0,055 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,38-1,45 (m, 9 H) 3,18 (dd, *J* = 17,17, 8,93 Гц, 1 H) 3,58 (dd, *J* = 17,09, 10,83 Гц, 1 H) 5,54 (s, 1 H) 5,60 (dd, *J* = 10,68, 9,16 Гц, 1 H) 6,91 (d, *J* = 8,09 Гц, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,07 (d, *J* = 7,78 Гц, 1 H) 7,11 (dd, *J* = 8,24, 1,83 Гц, 1 H) 7,23 (d, *J* = 1,68 Гц, 1 H) 7,30 (t, *J* = 8,01 Гц, 1 H) 7,48 (d, *J* = 8,24 Гц, 1 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 441,0,443,0 [M+H]⁺.

I-137 и I-138



Стадия 1: 4-амино-3-изопропенил-*N*-метилбензолсульфонамид

[00738] К раствору 4-амино-3-бром-*N*-метилбензолсульфонамида (1 г, 2,68 ммоль, 1

экв.) и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (540,01 мг, 3,21 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) и H₂O (2 мл) добавляли Cs₂CO₃ (2,62 г, 8,03 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (195,95 мг, 267,80 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. К смеси добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,28), получая 4-амино-3-изопропенил-*N*-метилбензолсульфонамид (550 мг, 2,21 ммоль, выход 82,6%, чистота 91%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,57-7,49 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 5,11 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,23 (s, 1H), 2,65 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 2,08 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 226,9 [M+H]⁺.

Стадия 2: 3-изопропенил-*N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид

[00739] К раствору 4-амино-3-изопропенил-*N*-метилбензолсульфонамида (400 мг, 1,61 ммоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (1,53 г, 8,04 ммоль, 5 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли Cu(OAc)₂ (350,59 мг, 1,93 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (415,78 мг, 3,22 ммоль, 560,35 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере O₂ (15 psi). Полученный продукт фильтровали и концентрировали под вакуумом, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,31), получая 3-изопропенил-*N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (280 мг, 687,93 мкмоль, выход 42,8%, чистота 91%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,65-7,62 (m, 2H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 2,70 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 2,11 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 371,2 [M+H]⁺.

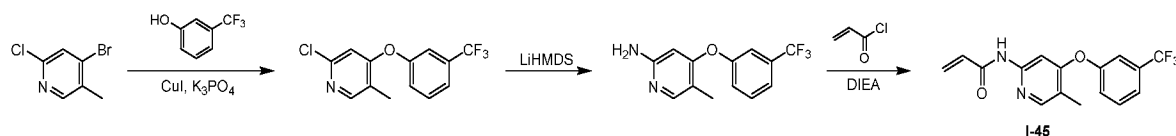
Стадия 3: 3-[(5*R*)-3-Бром-5-метил-4*H*-изоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[3-

(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид и 3-[(5*S*)-3-бром-5-метил-4*H*-изоксазол-5-ил]-*N*-метил-4-[3-

[00740] К раствору 3-изопропенил-*N*-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамида (280 мг, 687,93 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (10 мл) добавляли NaHCO₃ (577,93 мг, 6,88 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (167,44 мг, 825,51 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. К смеси добавляли

воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,43), получая продукт. Продукт отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O ЕТОН]; В%: 20%-20%, мин), в результате чего получали пик 1 (R_t = 3,231 мин, ЭИ = 100%) и пик 2 (R_t = 3,403 мин, ЭИ = 93,84%). Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 3-[(5R)-3-бром-5-метил-4H-изоксазол-5-ил]-N-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (40,65 мг, 82,57 мкмоль, выход 12,0%, чистота 100%, СФХ: R_t = 3,231 мин, ЭИ = 100%, [α]^{25,7}_D = -58,065 (MeOH, c = 0,062 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,74-7,68 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,77 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 3,24 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 2,70 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 1,85 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 492,0, 494,0 [M+H]⁺. Фракцию, соответствующую пику 2, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 3-[(5S)-3-бром-5-метил-4H-изоксазол-5-ил]-N-метил-4-[3-(трифторметил)анилино]бензолсульфонамид (59,40 мг, 120,66 мкмоль, выход 17,5%, чистота 100%, СФХ: R_t = 3,403 мин, ЭИ = 93,84%, [α]^{25,7}_D = +57,143 (MeOH, c = 0,056 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,74-7,68 (m, 2H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,33 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,77 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 3,24 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 2,70 (d, J = 5,5 Гц, 3H), 1,85 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 492,0, 494,0 [M+H]⁺.

I-45



Стадия 1: 2-Хлор-5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин

[00741] Смесь 4-бром-2-хлор-5-метилпиридина (290 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.), 3-(трифторметил)фенола (239,08 мг, 1,47 ммоль, 1,05 экв.), CuI (26,75 мг, 140,46

мкмоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (298,14 мг, 1,40 ммоль, 1 экв.) и пиридин-2-карбоновой кислоты (17,29 мг, 140,46 мкмоль, 0,1 экв.) в ДМСО (10 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 120 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,60) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,60), получая 2-хлор-5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин (300 мг, 907,31 мкмоль, выход 64,6%, чистота 87,0%) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 8,31 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,25 (s, 3H).

Стадия 2: 5-Метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-амин

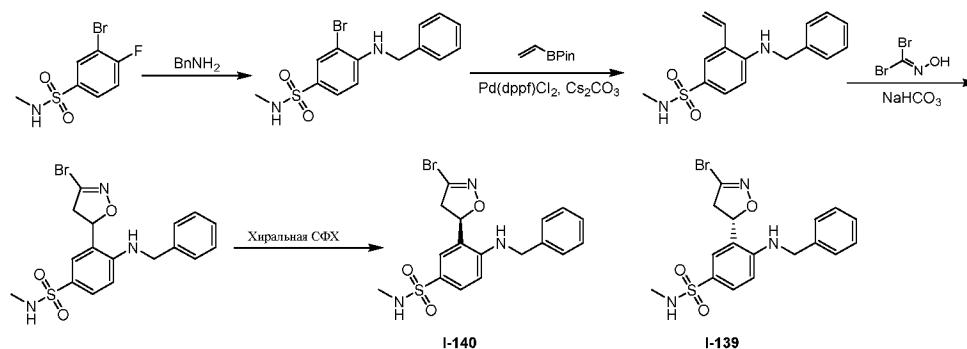
[00742] Смесь 2-хлор-5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридина (300 мг, 907,31 мкмоль, 1 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (83,08 мг, 90,73 мкмоль, 0,1 экв.), *t*-Bu Xphos (77,06 мг, 181,46 мкмоль, 0,2 экв.) и LiHMDS (1 М, 4,54 мл, 5 экв.) в ТГФ (30 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 3 раза, и затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 3/1 до ДХМ/MeOH = 5/1, ТСХ: ДХМ/MeOH = 5/1, R_f = 0,48), получая 5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-амин (100 мг, 298,25 мкмоль, выход 32,9%, чистота 80,0%) в виде коричневого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,59 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 (s, 2H), 1,97 (s, 3H); ЭР-ЖХМС: m/z 269,1 $[M+H]^+$.

Стадия 3: N-[5-Метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-пиридил]проп-2-енамид

[00743] К раствору 5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин-2-амина (100 мг, 298,25 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (4 мл) добавляли DIEA (77,09 мг, 596,49 мкмоль, 103,90 мкл, 2 экв.) и проп-2-еноилхлорид (26,99 мг, 298,25 мкмоль, 24,32 мкл, 1 экв.). Смесь

перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,40), получая *N*-[5-метил-4-[3-(трифторметил)фенокси]-2-пиридил]проп-2-енамид (17,08 мг, 50,44 мкмоль, выход 16,9%, чистота 95,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,15 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,41-6,35 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 323,2 [M+H]⁺.

I-139 и I-140



Стадия 1: 4-(Бензиламино)-3-бром-*N*-метилбензолсульфонамид

[00744] Смесь 3-бром-4-фтор-*N*-метилбензолсульфонамида (1 г, 3,73 ммоль, 1 экв.) и фенолметанамина (800 мг, 7,47 ммоль, 813,84 μл, 2 экв.) в ДМСО (15 мл) перемешивали при 140 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,40), в результате чего получали 4-(бензиламино)-3-бром-*N*-метилбензолсульфонамид (600 мг, 1,63 ммоль, выход 43,7%, чистота 96,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,94 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,0, 8,6 Гц, 1H), 7,41-7,28 (m, 5H), 6,62 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,32-5,22 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 2,63 (d, *J* = 5,5 Гц, 3H); ЭР-ЖХБ *m/z* 354,8,

356,8 [M+H]⁺.

Стадия 2: 4-(бензиламино)-*N*-метил-3-винилбензолсульфонамид

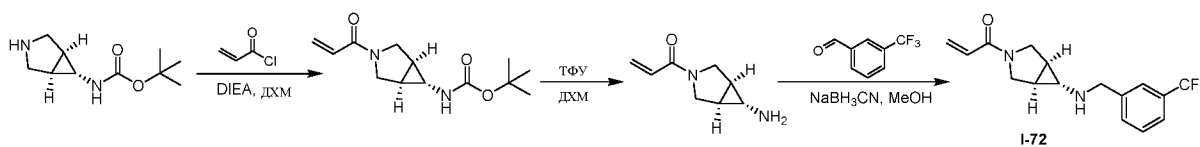
[00745] К раствору 4-(бензиламино)-3-бром-*N*-метилбензолсульфонамида (600 мг, 1,63 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (544,80 мг, 3,54 ммоль, 600 мкл, 2,17 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (120 мг, 164,00 мкмоль, 1,01e-1 экв.) и Cs₂CO₃ (1,06 г, 3,26 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили H₂O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30), получая 4-(бензиламино)-*N*-метил-3-винилбензолсульфонамид (400 мг, 1,19 ммоль, выход 73,0%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,69 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H), 7,43 (dd, *J* = 2,2, 8,8 Гц, 1H), 7,36-7,29 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,95 (dd, *J* = 11,0, 17,2 Гц, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 5,70 (dd, *J* = 1,6, 17,2 Гц, 1H), 5,39 (dd, *J* = 1,6, 11,0 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 303,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: 4-(бензиламино)-3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метилбензолсульфонамид и 4-(бензиламино)-3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метилбензолсульфонамид

[00746] К раствору 4-(бензиламино)-*N*-метил-3-винилбензолсульфонамида (160 мг, 476,20 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли NaHCO₃ (200 мг, 2,38 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,37) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин). Желаемое соединение концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O/EtOH]; В%: 35%-35%), получая пик 1

и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 4-(бензиламино)-3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метилбензолсульфонамид (24,59 мг, 57,95 мкмоль, выход 12,2%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 3,649$, ЭИ = 99,92%, $[\alpha]^{28,4}_D = -41,935$ (MeOH, $c = 0,062$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,70 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,72 (t, $J = 11,3$ Гц, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 4,20 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,66-3,39 (m, 2H), 2,64 (d, $J = 5,5$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 424,1, 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 4-(бензиламино)-3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-*N*-метилбензолсульфонамид (37,5 мг, 88,38 мкмоль, выход 18,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета, СФХ: $R_t = 3,934$, ЭИ = 99,30%, $[\alpha]^{28,4}_D = +42,86$ (MeOH, $c = 0,028$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,70 (dd, $J = 2,3, 8,6$ Гц, 1H), 7,62-7,62 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 6,76 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 5,72 (t, $J = 11,2$ Гц, 1H), 5,24-5,14 (m, 1H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,65-3,42 (m, 2H), 2,64 (d, $J = 5,5$ Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 424,1, 426,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-72



Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[(1*S*,5*R*)-3-проп-2-еноил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамат

[00747] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамата (51 мг, 257,24 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (99,74 мг, 771,71 мкмоль, 134,42 мкл, 3 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли раствор проп-2-еноилхлорида (23,28 мг, 257,24 мкмоль, 20,97 мкл, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) при 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1 $R_f = 0,56$) показала, что исходное вещество было израсходовано и образовалось новое пятно. Растворитель удаляли, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 10/1), получая *трет*-бутил-*N*-[(1*S*,5*R*)-3-

проп-2-еноил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамат (52 мг, 201,97 мкмоль, выход 78,52%, чистота 98,0%) в виде бесцветной камеди. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 6,33 (d, $J = 6,7$ Гц, 2H), 5,71-5,61 (m, 1H), 4,72 (br s, 1H), 3,93 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,67 (dd, $J = 4,7, 10,2$ Гц, 1H), 3,53 (dd, $J = 4,8, 12,6$ Гц, 1H), 2,30-2,27 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 253,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

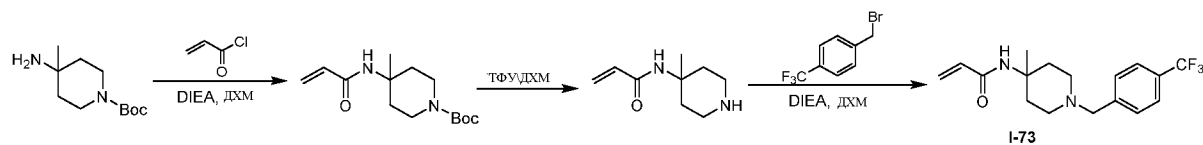
Стадия 2: 1-[(1S,5R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]проп-2-ен-1-он

[00748] К раствору *трет*-бутил-N-[(1S,5R)-3-проп-2-еноил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]карбамата (52 мг, 201,97 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,2 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток доводили до pH 8 с помощью $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Смесь концентрировали, получая 1-[(1S,5R)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]проп-2-ен-1-он (30 мг, неочищенный) в виде бесцветной смолы

Стадия 3: 1-[(1S,5R)-6-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]проп-2-ен-1-он

[00749] К раствору 1-[(1R,5S)-6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]проп-2-ен-1-она (30 мг, неочищенный) в MeOH (5 мл) добавляли 3-(трифторметил)бензальдегид (30,89 мг, 177,41 мкмоль, 1 экв.) и смесь перемешивали при 20 °C в течение 1 ч. Добавляли NaBH_3CN (33,45 мг, 532,22 мкмоль, 3 экв.), и реакцию смесь перемешивали при 20°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 32%-62%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 1-[(1S,5R)-6-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]проп-2-ен-1-он (24,28 мг, 77,34 мкмоль, выход 43,60%, чистота 98,85%) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 6,36-6,29 (m, 2H), 5,65 (dd, $J = 5,3, 7,0$ Гц, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,80 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,49 (dd, $J = 4,2, 12,6$ Гц, 1H), 1,93 (t, $J = 2,0$ Гц, 1H), 1,86 (br s, 1H), 1,69-1,62 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 311,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-73



Стадия 1: Трет-бутил-4-метил-4-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилат

[00750] К смеси *tert*-бутил-4-амино-4-метил-пиперидин-1-карбоксилата (200,0 мг, 933,26 мкмоль, 1 экв.) и DIEA (241,23 мг, 1,87 ммоль, 325,11 мкл, 2 экв.) в ДХМ (10 мл), охлажденной до 0 °С, по частям при 0 °С добавляли проп-2-еноилхлорид (84,47 мг, 933,26 мкмоль, 76,10 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,29) показала, что исходное вещество оставалось и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,29) с получением трет-бутил-4-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилата (248,43 мг, 786,90 мкмоль, выход 84,3%, чистота 85,0%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,28-6,17 (m, 1H), 6,13-6,01 (m, 1H), 5,59 (dd, J = 1,2, 10,2 Гц, 1H), 5,41 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,18-3,11 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,43 (s, 12H); ЭР-ЖХМС m/z 269,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: N-(4-метил-4-пиперидил)проп-2-енамид

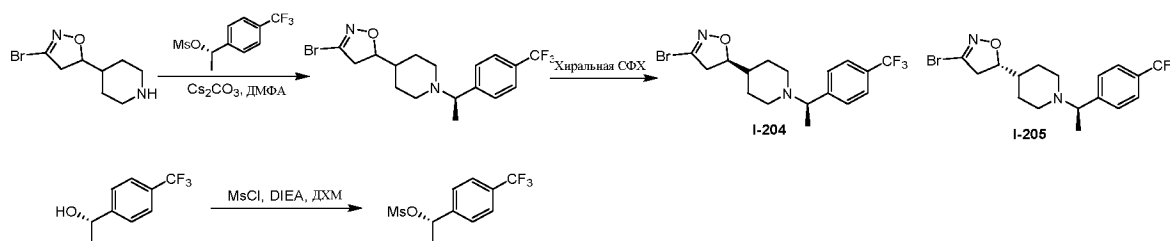
[00751] К раствору *tert*-бутил-4-метил-4-(проп-2-еноиламино)пиперидин-1-карбоксилата (240 мг, 760,20 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (1,69 мл) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,01) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали N-(4-метил-4-пиперидил)проп-2-енамид (150 мг, 713,3 мкмоль, выход 93,8%, чистота 80%) в виде бесцветной жидкости, которую применяли на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,33 (s, 1H), 7,95-7,70 (m, 1H), 6,32-6,24 (m, 1H), 6,20-6,11 (m, 1H), 5,78 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 3,33 (s, 4H), 2,59 (d, J = 15,7 Гц, 2H), 1,92 (td, J = 7,5, 14,4 Гц, 2H), 1,55 (s, 3H).

Стадия 3: N-[4-метил-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

[00752] К раствору N-(4-метил-4-пиперидил)проп-2-енамида (150 мг, 531,43 мкмоль, 1 экв., ТФУ) в ДХМ (8 мл) добавляли DIEA (274,73 мг, 2,13 ммоль, 370,25 мкл, 4 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (127,03 мг, 531,43 мкмоль, 81,95 мкл, 1 экв.) в

атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, R_f = 0,08), получая *N*-[4-метил-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (81,13 мг, 242,63 мкмоль, выход 45,6%, чистота 97,6%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,56 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,27-6,20 (m, 1H), 6,11-6,01 (m, 1H), 5,60 (dd, *J* = 1,6, 10,2 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,57 (d, *J* = 11,0 Гц, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H), 1,45 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 327,3 [M+H]⁺.

I-204 и I-205



Стадия 1: 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол

[00753] К раствору *трет*-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 675,23 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,54 г, 1 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол (250 мг, 648,18 мкмоль, выход 96,0%, чистота 90,0%, ТФУ) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,63-4,49 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,6 Гц, 2H), 3,31 (dd, *J* = 10,8, 17,2 Гц, 1H), 3,10-2,91 (m, 3H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,00-1,81 (m, 2H), 1,77-1,58 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 232,80 [M+H]⁺.

Стадия 2: [(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]метансульфонат

[00754] К раствору (1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этанола (200 мг, 1,05 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли DIEA (407,78 мг, 3,16 ммоль, 549,57 мкл, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (140 мг, 1,22 мкл, 94,59 мкл, 1,16 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры (28 °С) при перемешивании в

течение 1 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 6/1, R_f = 0,5) показала, что образовалась новая точка и исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (10 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая [(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]метансульфонат (295 мг, 1,04 ммоль, выход 99,3%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,82-5,76 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Стадия 3: 3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

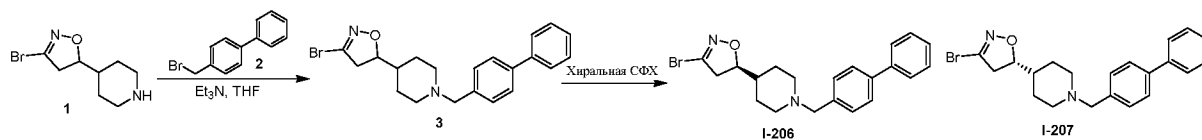
[00755] К раствору 3-бром-5-(4-пиперидил)-4, 5-дигидроизоксазола (250 мг, 965,23 мкмоль, 1 экв.) и [(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил] метансульфоната (295 мг, 1,04 ммоль, 1,08 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (314,49 мг, 965,23 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 52%-82%, 10 мин), получая 3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (90 мг, 210,98 мкмоль, выход 21,9%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР-ЖХМС m/z 407,1 [M+H]⁺.

Стадия 4: (5*S*)-3-Бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*R*)-3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

[00756] 3-бром-5-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (90 мг, 210,98 ммоль, 1 экв.) отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; В%: 20% - 20%, мин), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл)

и лиофилизировали, получая (5*R*)-3-бром-5-[1-[(*IR*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (21,63 мг, 52,89 мкмоль, выход 25,1%, чистота 99,1%, СФХ: $R_t = 2,861$, $D_r = 99,5\%$, $[\alpha]^{26,8}_D = -70,0$ (MeOH, $c = 0,020$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,66 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 3,70 (br s, 1H), 3,30-3,16 (m, 2H), 3,02 (dd, $J = 8,8, 17,2$ Гц, 1H), 2,92 (br s, 1H), 2,33-1,93 (m, 2H), 1,88 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 1,56 (s, 2H), 1,47 (d, $J = 5,6$ Гц, 3H), 1,43-1,28 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 405,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм * 30 мм, 5 мм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; В%: 10%-10%, мин), в результате чего получали пик 1. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[1-[(*IR*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (15,06 мг, 36,68 мкмоль, выход 17,4%, чистота 98,7%, СФХ: $R_t = 2,602$, $D_r = 96,76$, $[\alpha]^{26,9}_D = +123,81$ (MeOH, $c = 0,021$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,62 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,55 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,17 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3,02 (dd, $J = 8,8, 17,2$ Гц, 1H), 2,84 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 2,01 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 1,89 (t, $J = 12,4$ Гц, 1H), 1,74 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 1,63 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 4H), 1,31-1,26 (m, 1H); ЭР-LCMS m/z 405,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-206 и I-207

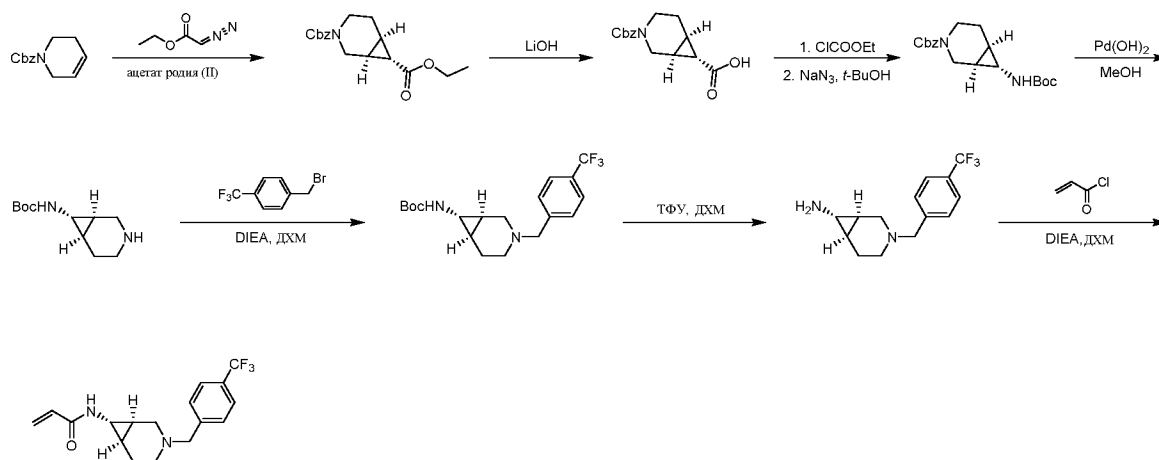


Стадия 1: (5*R*)-3-Бром-5-[1-[(4-фенилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*S*)-3-Бром-5-[1-[(4-фенилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

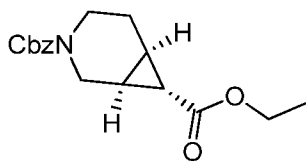
[00757] К раствору 1-(бромметил)-4-фенилбензола (300 мг, 1,21 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли Et_3N (734,64 мг, 7,26 ммоль, 6 экв.) и 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол (419,56 мг, 1,09 ммоль, 8,99 $\times 10^{-1}$ экв., ТФУ) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,15$) показала, что

исходное вещество было израсходовано и образовалось много новых пятен. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, R_f = 0,15), получая продукт, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250мм*30мм, 10μм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O EtOH]; В%: 40%-40%, мин), получая (5*R*)-3-бром-5-[1-[(4-фенилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (43,17 мг, 108,11 мкмоль, выход 8,9%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 2,874 мин, ЭИ = 99,56%, [α]^{22,4}_D = +90 (MeOH, c = 0,050 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.ч. 1,15-1,26 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 10,56 Гц, 2H), 1,67 (d, *J* = 12,91 Гц, 1H), 1,88 (d, *J* = 9,78 Гц, 2H), 2,84 (d, *J* = 9,78 Гц, 2H), 3,06 (d, *J* = 17,41, 8,80 Гц, 1H), 3,27 (d, *J* = 10,96 Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 4,40-4,48 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,44 (t, *J* = 7,63 Гц, 2H), 7,61 (dd, *J* = 16,82, 7,83 Гц, 4H); ЭР-ЖХМ *m/z* 399,1, 401,1 [M+H] и (5*S*)-3-бром-5-[1-[(4-фенилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (46,53 мг, 116,52 мкмоль, выход 9,6%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 3,313 мин, ЭИ = 99,50%, [α]^{22,1}_D = -96 (MeOH, c = 0,050 г/100 мл)) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 1,16-1,25 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 10,17 Гц, 2H), 1,67 (d, *J* = 13,30 Гц, 1H), 1,83-1,94 (m, 2H) 2,84 (d, *J* = 10,17 Гц, 2H), 3,06 (dd, *J* = 17,41, 8,80 Гц, 1H), 3,27 (d, *J* = 10,96 Гц, 1H), 3,46 (s, 2H), 4,35-4,52 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3 H), 7,44 (t, *J* = 7,63 Гц, 2H), 7,61 (dd, *J* = 17,41, 8,02 Гц, 4H); ЭР-ЖХМС *m/z* 399,1, 401,1 [M+H]⁺.

I-208

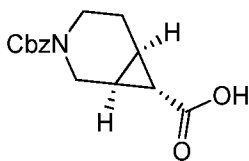


Стадия 1: *O*-4-бензил-*O*-7-этил-(1*R*,6*S*,7*S*)-4-азабицикло[4.1.0]гептан-4,7-дикарбоксилат



[00758] К смеси бензил-3,6-дигидро-2*H*-пиридин-1-карбоксилата (2 г, 9,21 ммоль, 1 экв.) и ацетата родия(II) (40 мг, 181,00 мкмоль, 1,97e-2 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (80 мл) по каплям добавляли раствор этил-2-диазоацетата (5,25 г, 46,03 ммоль, 4,82 мл, 5 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) в атмосфере N₂ при 80 °С. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 80 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,41), в результате чего получали *O*-4-бензил-*O*-7-этил-(1*R*,6*S*,7*S*)-4-азабицикло[4.1.0]гептан-4,7-дикарбоксилат (1,5 г, 4,61 ммоль, выход 50,1%, чистота 93,2%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,42-7,30 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 4,00 (d, *J* = 13,7 Гц, 1H), 3,59 (d, *J* = 13,3 Гц, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 3,05 (ddd, *J* = 5,5, 8,9, 13,8 Гц, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,49 (t, *J* = 4,3 Гц, 1H), 1,27 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 304,3 [M+H]⁺.

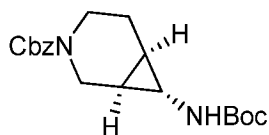
Стадия 2: (1*R*,6*S*,7*S*)-4-Бензилоксикарбонил-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоновая кислота



[00759] К раствору *O*-4-бензил-*O*-7-этил-(1*R*,6*S*,7*S*)-4-азабицикло[4.1.0]гептан-4,7-дикарбоксилата (1 г, 3,07 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл), MeOH (4 мл) и H₂O (4 мл) добавляли LiOH·H₂O (650 мг, 15,49 ммоль, 5,04 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f = 0,05) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 2). Органический слой отбрасывали. Водный слой подкисляли водной HCl (2 M) до pH = 5 и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в

результате чего получали (1*R*,6*S*,7*S*)-4-бензилоксикарбонил-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоновую кислоту (800 мг, 2,91 ммоль, выход 94,6%, чистота 100,0%) в виде бесцветной смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,38-7,30 (m, 5H), 5,16-5,10 (m, 2H), 3,98 (d, *J* = 14,0 Гц, 1H), 3,73 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,60-1,37 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 276,2 [M+H]⁺.

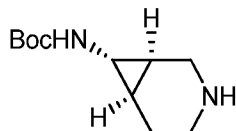
Стадия 3: Бензил-(1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-азабицикло[4.1.0]гептан-4-карбоксилат



[00760] К раствору (1*R*,6*S*,7*S*)-4-бензилоксикарбонил-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоновой кислоты (750 мг, 2,72 ммоль, 1 экв.) и Et₃N (303,24 мг, 3,00 ммоль, 417,11 мкл, 1,1 экв.) в ацетоне (15 мл) по каплям добавляли этилхлороформиат (355 мг, 3,27 ммоль, 311,40 мкл, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч. Медленно добавляли раствор NaN₃ (1,01 г, 15,54 ммоль, 5,70 экв.) в H₂O (7,5 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Водный слой медленно вливали в NaClO (100 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и добавляли толуол (40 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении при 30 °С для удаления ацетона и EtOAc. Остаток медленно добавляли к смеси 4-метилбензолсульфоновой кислоты; пиридина (5 мг, 19,90 мкмоль, 7,30e-3 экв.) в *t*-BuOH (10 мл) и толуола (30 мл) при 100 °С. Смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 4/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 2/1, R_f = 0,40), получая бензил-(1*R*,6*R*,7*S*)-7-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-азабицикло [4.1.0]гептан-4-карбоксилат (780 мг, 2,22 ммоль, выход 81,3%, чистота 98,4%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,40-7,30 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,76-4,66 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,40-

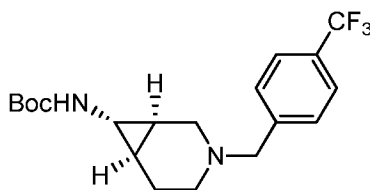
3,30 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,39-2,14 (m, 1H), 1,99 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,13 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 369,2 $[M+Na]^+$.

Стадия 4: трет-бутил-N-[(1R,6R,7S)-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил]карбамат



[00761] Смесь бензил (1R,6R,7S)-7-(трет-бутоксикарбониламино)-4-азабицикло[4.1.0]гептан-4-карбоксилата (730 мг, 2,07 ммоль, 1 экв.) и $Pd(OH)_2$ (0,2 г, чистота 20%) в MeOH (30 мл) перемешивали в H_2 (15 psi) при 25 °C в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtOAc = 2/1, $R_f = 0,05$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали трет-бутил-N-[(1R,6R,7S)-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил]карбамат (400 мг, 1,88 ммоль, выход 91,1%, чистота не определена) в виде бледно-желтой камеди, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. 1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 3,21-3,14 (m, 1H), 3,02 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,36 (t, $J = 3,4$ Гц, 1H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,17-1,11 (m, 1H), 1,08-1,02 (m, 1H).

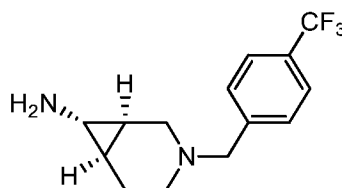
Стадия 5: трет-бутил-N-[(1R,6R,7S)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил]карбамат



[00762] Смесь трет-бутил-N-[(1R,6R,7S)-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил]карбамата (50 мг, 235,53 мкмоль, 1 экв.), 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензола (50 мг, 209,18 мкмоль, $8,88e-1$ экв.) и DIEA (100 мг, 773,74 мкмоль, 134,77 мкл, 3,29 экв.) в ДХМ (3 мл) перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ЕtOAc = 2/1, $R_f = 0,30$), получая

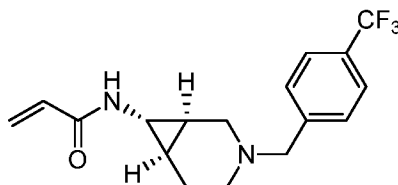
трет-бутил-*N*-[(1*R*,6*R*,7*S*)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил]карбамат (50 мг, 132,15 мкмоль, выход 56,1%, чистота 97,9%) в виде бесцветной смолы. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,55 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 4,70 (br s, 1H), 3,54-3,33 (m, 2H), 2,89 (d, *J* = 9,9 Гц, 1H), 2,62-2,52 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,73-1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,22-1,04 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 371,7 [M+H]⁺.

Стадия 6: (1*R*,6*R*,7*S*)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-амин



[00763] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(1*R*,6*R*,7*S*)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил]карбамата (50 мг, 132,15 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (3,08 г, 27,01 ммоль, 2 мл, 204,40 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 0,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,05) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая (1*R*,6*R*,7*S*)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-амин (65 мг, 130,43 мкмоль, выход 98,7%, чистота не определена, 2ТФУ) в виде бесцветной смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

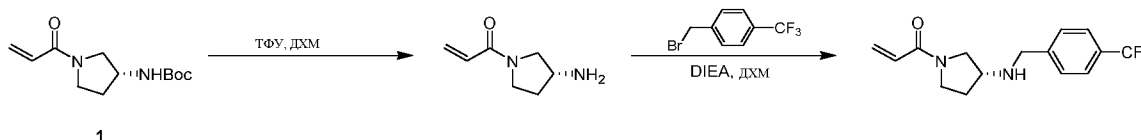
Стадия 7: *N*-[(1*R*,6*R*,7*S*)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил]проп-2-енамид



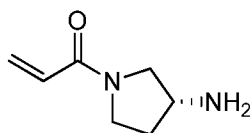
[00764] К раствору (1*R*,6*R*,7*S*)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-амина (65 мг, 130,43 мкмоль, 1 экв., 2ТФА) и DIEA (84,29 мг, 652,17 мкмоль, 113,60 мкл, 5 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (12,21 мг, 134,90 мкмоль, 11 мкл, 1,03 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч.

Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30мм* 4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05%НCl)-ACN]; В%: 13%-33%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃ до pH = 8 и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (15 мл) и воде (15 мл), а затем лиофилизировали, получая *N*-[(1*R*,6*R*,7*S*)-4-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-4-азабицикло[4.1.0]гептан-7-ил]проп-2-енамид (21,99 мг, 67,80 мкмоль, выход 52,0%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,56 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,43 (d, *J* = 7,5 Гц, 2H), 6,28 (dd, *J* = 1,1, 16,9 Гц, 1H), 6,03 (dd, *J* = 10,4, 16,9 Гц, 1H), 5,68 (br s, 1H), 5,62 (dd, *J* = 1,1, 10,2 Гц, 1H), 3,48 (d, *J* = 12,7 Гц, 2H), 2,96 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 2,84 (q, *J* = 3,2 Гц, 1H), 2,68-2,48 (m, 1H), 2,27 (d, *J* = 6,3 Гц, 1H), 2,07-1,89 (m, 3H), 1,25 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 1,20-1,10 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 325,3 [M+H]⁺.

I-211



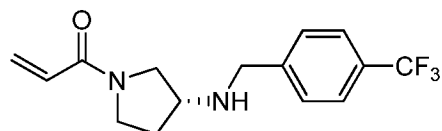
Стадия 1: 1-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он



[00765] Раствор *tert*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил]карбамата (500 мг, 1,87 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (6 мл) и ТФУ (2 мл) перемешивали при 28 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,01) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 1-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (450 мг, 1,77 ммоль, выход 94,5%, чистота не определена, ТФУ) в виде светло-желтой камеди, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 8,05 (br s, 2H), 6,62-6,43 (m, 1H), 6,22-6,04 (m, 1H), 5,66 (dd, *J* = 2,4, 10,3 Гц, 1H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,75-

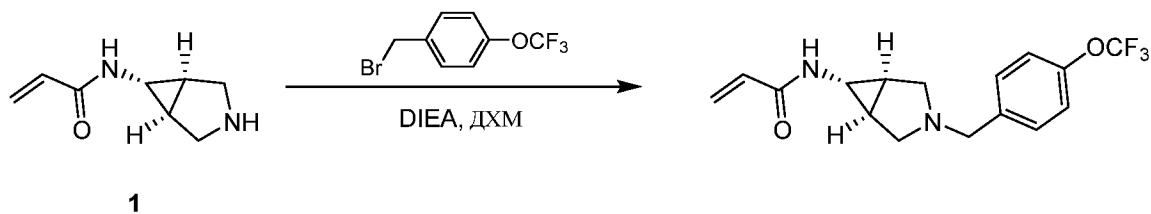
3,65 (m, 1H), 3,65-3,56 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,32-2,06 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 1H).

Стадия 2: 1-[(3R)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он

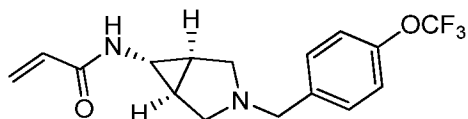


[00766] К раствору 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (450 мг, 1,77 ммоль, 1 экв., ТФУ) и DIEA (1,14 г, 8,85 ммоль, 1,54 мл, 5 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (338,51 мг, 1,42 ммоль, 218,39 мкл, 0,8 экв.). Смесь перемешивали при 28 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от EtOAc/MeOH = 100/1 до 20/1, ТСХ: EtOAc/MeOH = 10/1, R_f = 0,40) и препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода(10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 29%-59%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая 1-[(3R)-3-[[4-(трифторметил)фенил]метиламино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (18,47 мг, 60,36 μмоль, выход 3,4%, чистота 97,5%, [α]^{23,0}_D = +5,582 (MeOH, c = 0,025 г/100 мл) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,65-7,61 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 2H), 6,57 (ddd, J = 10,4, 16,9, 18,1 Гц, 1H), 6,28-6,22 (m, 1H), 5,72 (ddd, J = 2,0, 5,3, 10,4 Гц, 1H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,74-3,52 (m, 2H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 299,2 [M+H]⁺.

I-212



Стадия 1: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид

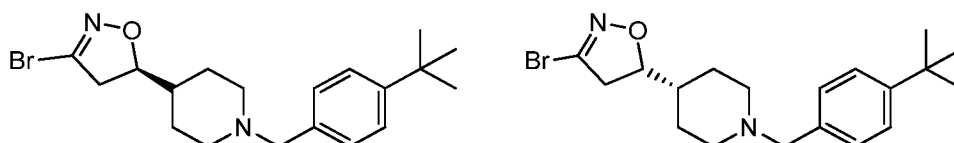


[00767] К раствору *N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (80,67 мг, 424,06 мкмоль, 1 экв., HCl) в DMF (30 мл) добавляли DIEA (328,84 мг, 2,54 ммоль, 443,18 мкл, 6 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметокси)бензол (108,15 мг, 424,06 мкмоль, 68,02 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметокси)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (36,75 мг, 112,62 мкмоль, выход 26,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,29 (s, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 6,28 (dd, *J* = 1,3, 17,0 Гц, 1H), 6,02 (dd, *J* = 10,3, 17,1 Гц, 1H), 5,62 (dd, *J* = 1,2, 10,3 Гц, 1H), 5,51 (br s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,41 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 1,66-1,56 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 327,2 [M+H]⁺.

I-213 и I-214



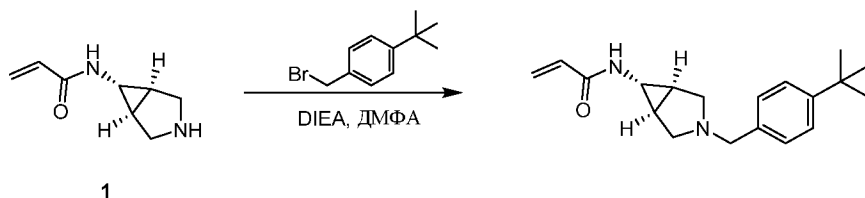
Стадия 1: (5*R*)-3-Бром-5-[1-[(4-*tert*-бутилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*S*)-3-бром-5-[1-[(4-*tert*-бутилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол



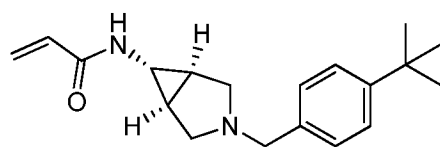
[00768] К раствору 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (400 мг, 1,04 ммоль, 1 экв., ТФУ) в ТГФ (10 мл) добавляли DIEA (670,18 мг, 5,19 ммоль, 903,20 мкл, 5 экв.) и 1-(бромметил)-4-*tert*-бутилбензол (353,34 мг, 1,56 ммоль, 284,96 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 20 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли

водой (50 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,25), получая соединение, которое отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O/EtOH]; В%: 20%-20%), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[1-[(4-*трет*-бутилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (63 мг, 166,08 мкмоль, выход 16,0%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 3,248, ЭИ = 100,0%, [α]^{21,7}_D = +69,8 (MeOH, c = 0,43 г/100 мл)) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,32 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,07 (dd, *J* = 8,8, 17,5 Гц, 1H), 2,80 (d, *J* = 9,6 Гц, 2H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 1,48 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,22-1,14 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 379,2, 381,2 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[1-[(4-*трет*-бутилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (68,12 мг, 172,72 мкмоль, выход 16,7%, чистота 96,2%, СФХ: R_t = 3,533, ЭИ = 97,3%, [α]^{21,7}_D = -77,7 (MeOH, c = 0,43 г/100 мл)) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,32 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 7,19 (d, *J* = 7,9 Гц, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,07 (dd, *J* = 8,8, 17,6 Гц, 1H), 2,81 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,67 (d, *J* = 12,5 Гц, 1H), 1,48 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,23-1,13 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 379,2, 381,2 [M+H]⁺.

I-220

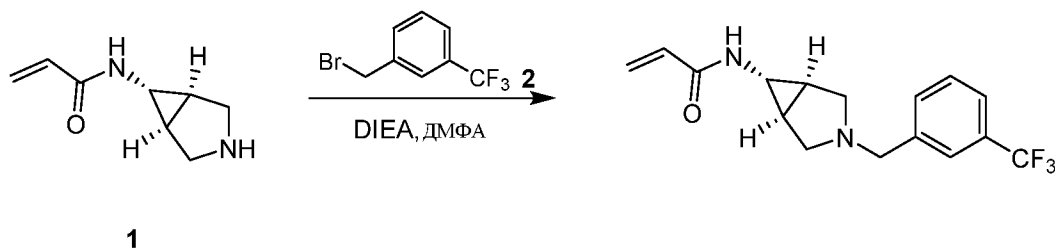


Стадия 1: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[(4-*трет*-бутилфенил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид

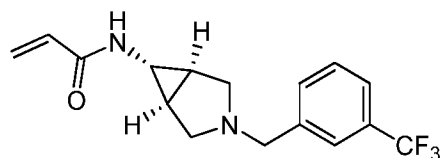


[00769] К перемешиваемому раствору *N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (100 мг, 424,06 мкмоль, 1 экв., HCl) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (219,23 мг, 1,70 ммоль, 295,45 мкл, 4 экв.) и 1-(бромметил)-4-*трет*-бутилбензол (115,58 мг, 508,87 мкмоль, 93,21 мкл, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 28 °С в течение 4 ч. Реакцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O +10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 42%-72%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[(4-*трет*-бутилфенил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (20,77 мг, 66,71 мкмоль, выход 15,7%, чистота 95,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,31 (d, *J* = 8,31 Гц, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,07 Гц, 2H), 6,27 (dd, *J* = 17,00, 1,34 Гц, 1H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 10,27, 1,47 Гц, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,18-3,07 (m, 3H), 2,41 (d, *J* = 8,56 Гц, 2H), 1,54 (s, 2H), 1,32 (s, 9H); ЭР-ЖХМС *m/z* 299,3 [M+H]⁺.

I-222



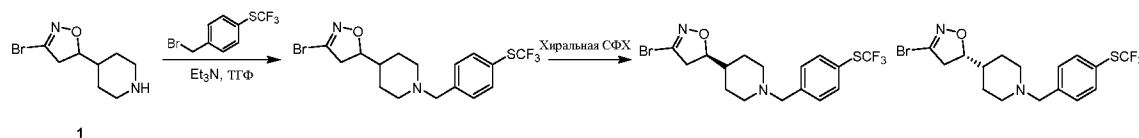
Стадия 1: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид



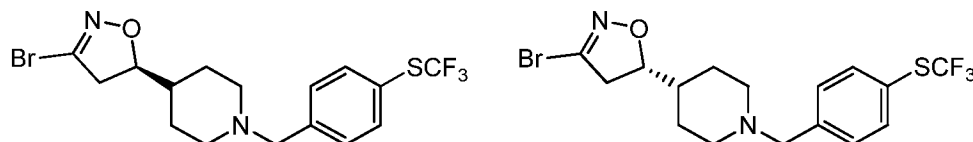
[00770] К раствору *N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (100 мг, 525,65 мкмоль, 1 экв., HCl) в ДМФА (5 мл) добавляли 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (140 мг, 585,70 мкмоль, 89,17 мкл, 1,11 экв.) и DIEA (203,81 мг, 1,58

ммоль, 274,68 мкл, 3 экв.) . Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (16,7 мг, 53,82 мкмоль, выход 10,2%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,51-7,46 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,28 (dd, *J* = 1,3, 17,0 Гц, 1H), 6,02 (dd, *J* = 10,3, 16,9 Гц, 1H), 5,63 (dd, *J* = 1,2, 10,3 Гц, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,13 (d, *J* = 8,8 Гц, 3H), 2,43 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 311,3 [M+H]⁺.

I-225 и I-226



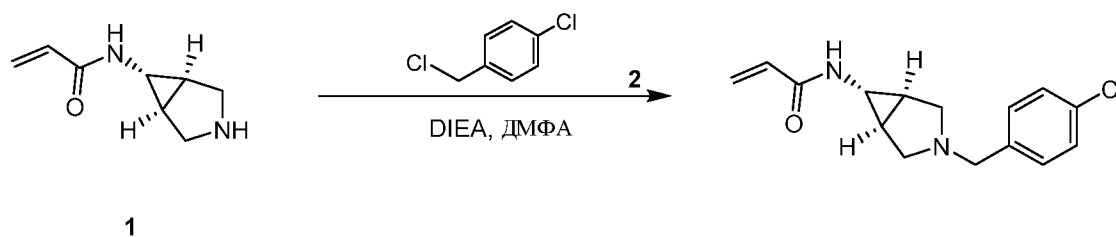
Стадия 1: (5*R*)-3-Бром-5-[1-[[4-(трифторметилсульфанил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*S*)-3-бром-5-[1-[[4-(трифторметилсульфанил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол



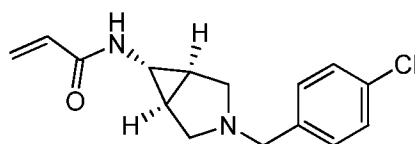
[00771] К раствору 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (300 мг, 777,81 мкмоль, 1 экв., ТФУ) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (804,19 мг, 6,22 ммоль, 1,08 мл, 8 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфанил)бензол (253,03 мг, 933,37 мкмоль, 117,02 мкл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода(0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 59%-89%, 10 мин), получая соединение, которое отделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL

CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм ,5 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O EtOH]; В%: 20%-20%), с получением пика 1 и пика 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[1-[[4-(трифторметилсульфанил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (70 мг, 165,37 мкмоль, выход 21,3%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 3,153$, ЭИ = 98,1%; $[\alpha]^{24,0}_D = +71,8$ (MeOH, $c = 0,078$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,66 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,51-4,39 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 8,6, 17,6$ Гц, 1H), 2,80 (d, $J = 10,2$ Гц, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 12,9$ Гц, 1H), 1,49 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 1,28-1,16 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 422,9, 424,9 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[1-[[4-(трифторметилсульфанил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (55 мг, 129,93 мкмоль, выход 16,7%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 3,307$, ЭИ = 98,4%; $[\alpha]^{24,0}_D = -84,21$ (MeOH, $c = 0,114$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,66 (d, $J = 7,8$ Гц, 2H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,52-4,39 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 8,6, 17,4$ Гц, 1H), 2,80 (d, $J = 11,3$ Гц, 2H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,68 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 1,49 (d, $J = 12,1$ Гц, 2H), 1,30-1,11 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 422,8, 424,8 [M+H]⁺.

I-231



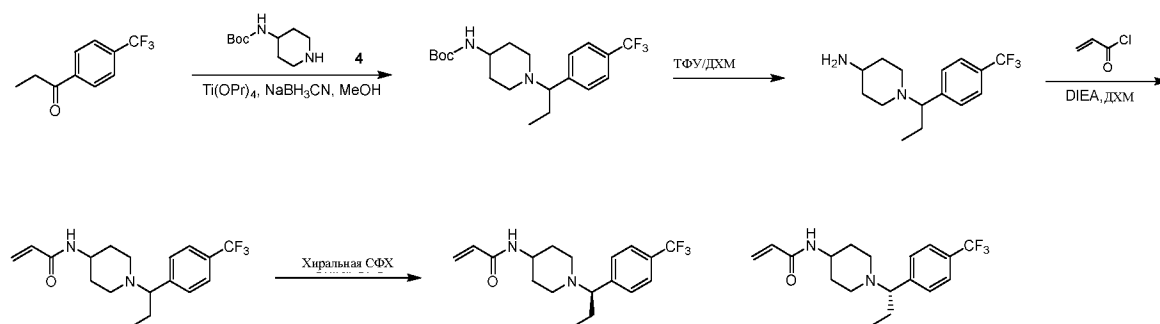
Стадия 1: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[(4-хлорфенил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид



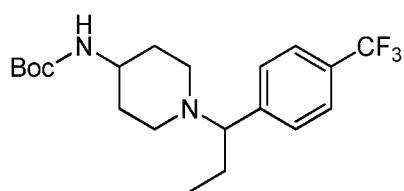
[00772] К раствору *N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (50 мг, 262,82 мкмоль, 1 экв., HCl) в ДМФА (5 мл) добавляли 1-хлор-4-(хлорметил)бензол (51,2 мг,

317,96 мкмоль, 1,21 экв.) и DIEA (101,90 мг, 788,47 мкмоль, 137,34 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 32%-62%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[(4-хлорфенил)метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (12,99 мг, 46,70 мкмоль, выход 17,8%, чистота 99,5%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,25 (s, 1H), 7,21-7,17 (m, 2H), 6,28 (dd, *J* = 1,2, 16,9 Гц, 1H), 6,02 (dd, *J* = 10,4, 17,0 Гц, 1H), 5,62 (dd, *J* = 1,2, 10,3 Гц, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,11 (d, *J* = 8,8 Гц, 3H), 2,40 (d, *J* = 8,8 Гц, 2H), 1,59 (s, 2H), 1,55 (s, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 277,2 [M+H]⁺.

ПК-232 и ПК-233



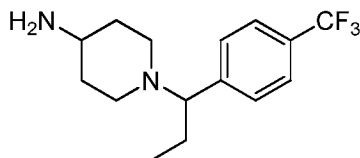
Стадия 1: *трет*-Бутил-*N*-[1-[1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]-4-пиперидил]карбамат



[00773] Смесь 1-[4-(трифторметил)фенил]пропан-1-она (300 мг, 1,48 ммоль, 1 экв.) и *трет*-бутил-*N*-(4-пиперидил)карбамата (297,19 мг, 1,48 ммоль, 1 экв.) в *Ti*(*i*-PrO)₄ (1,27 г, 4,45 ммоль, 1,31 мл, 3 экв.) перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 20 °С. Добавляли MeOH (10 мл) и NaBH₃CN (373,00 мг, 5,94 ммоль, 4 экв.) и смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором NaOH (10 мл, 1 М), фильтровали с помощью целита и промывали с использованием MeOH (15 мл x 2). MeOH упаривали в вакууме. Остаток разбавляли H₂O (20 мл) и проводили

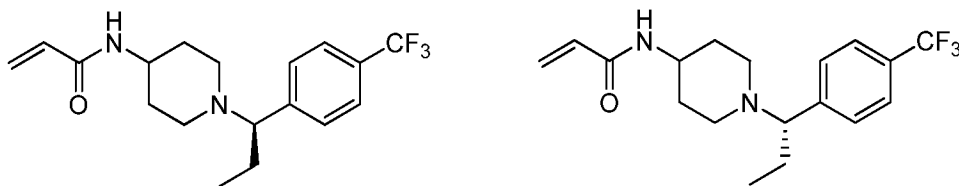
экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 60%-90%, 10 мин), получая *трет*-бутил-*N*-[1-[1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]-4-пиперидил]карбамат (231 мг, 537,97 мкмоль, выход 36,3%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,65 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 7,33 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 4,42-4,32 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,23 (dd, *J* = 4,4, 8,5 Гц, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 5H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 0,73-0,68 (m, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 387,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: 1-[1-[4-(Трифторметил)фенил]пропил]пиперидин-4-амин

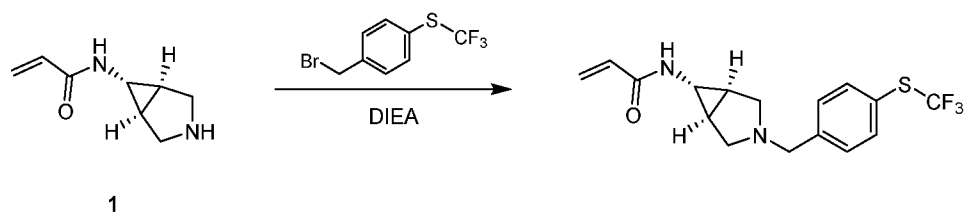


[00774] К раствору *трет*-бутил-*N*-[1-[1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]-4-пиперидил]карбамата (231 мг, 537,97 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (2,5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл), и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали 1-[1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]пиперидин-4-амин (225 мг, 393,68 мкмоль, выход 73,2%, чистота 90,0%, 2ТФУ) в виде бесцветной смолы, которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,82 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,1 Гц, 2H), 4,36 (dd, *J* = 4,2, 11,5 Гц, 1H), 3,57-3,42 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,96 (d, *J* = 9,8 Гц, 2H), 2,30-2,17 (m, 4H), 2,07-1,89 (m, 2H), 0,75 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 287,3 [M+H]⁺.

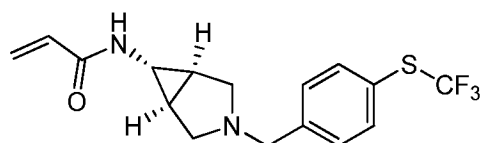
Стадия 3: *N*-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]-4-пиперидил]проп-2-енамид и *N*-[1-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]-4-пиперидил]проп-2-енамид



[00775] К раствору 1-[1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]пиперидин-4-амина (225 мг, 393,68 мкмоль, 1 экв., 2TFA) и DIPEA (203,52 мг, 1,57 ммоль, 274,28 мкл, 4 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (35,63 мг, 393,68 мкмоль, 32,10 мкл, 1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10ммМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин), с последующей лиофилизацией, в результате чего получали продукт, который разделяли с помощью хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250мм*30мм ,5мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 10%-10%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *N*-[1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (12,89 мг, 37,29 мкмоль, выход 9,5%, чистота 98,5%, СФХ: R_t = 2,537, ЭИ = 96,8%, [α]^{25,8}_D = +12,0 (MeOH, c = 0,05 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,62 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 6,24 (dd, *J* = 1,3, 17,0 Гц, 1H), 6,08-5,98 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 1,1, 10,4 Гц, 1H), 5,56 (br s, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,16-1,90 (m, 4H), 1,87-1,72 (m, 1H), 1,87-1,67 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,47-1,44 (m, 1H), 0,72 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 341,1 [M+H]. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали *N*-[1-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]пропил]-4-пиперидил]проп-2-енамид (15,90 мг, 46,26 мкмоль, выход 11,8%, чистота 99,0%, СФХ: R_t = 2,657, ЭИ = 96,3%, [α]^{25,8}_D = -6,52 (MeOH, c = 0,046 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,59 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,6 Гц, 2H), 6,24 (dd, *J* = 1,2, 16,9 Гц, 1H), 6,11-5,92 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 1,2, 10,3 Гц, 1H), 5,49 (br s, 1H), 3,90-3,75 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,13-1,89 (m, 4H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 1H), 0,71 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 341,1 [M+H]⁺.

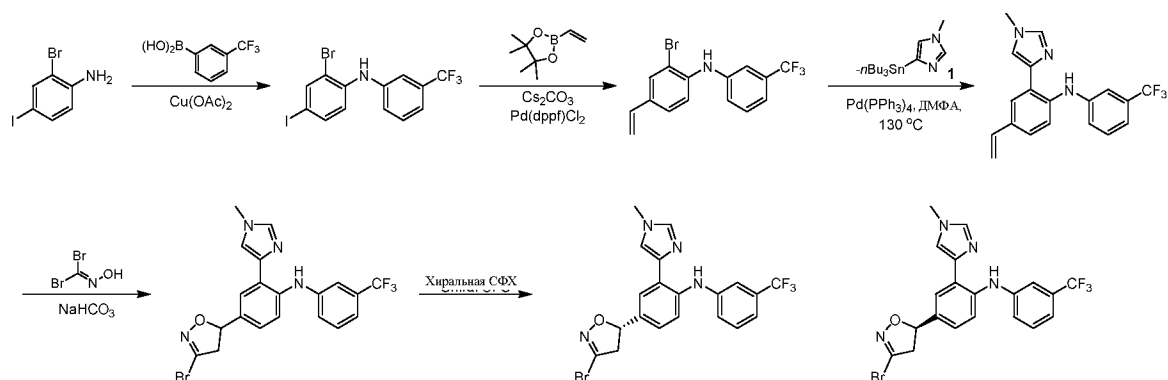
I-234

Стадия 1: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметилсульфанил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид

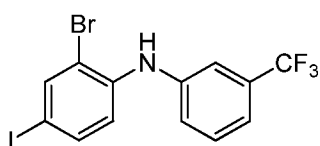


[00776] К раствору *N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (100 мг, 530,07 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (171,27 мг, 1,33 ммоль, 230,82 мкл, 3 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфанил)бензол (119,75 мг, 441,73 мкмоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O +10 мМ NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 44%-74%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметилсульфанил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (40 мг, 116,83 мкмоль, выход 26,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 1,58 (s, 2 H) 2,45 (d, *J* = 8,39 Гц, 2 H) 3,05-3,12 (m, 3 H) 3,64 (s, 2 H) 5,62 (dd, *J* = 9,61, 2,29 Гц, 1 H) 6,11-6,24 (m, 2 H) 7,43 (d, *J* = 8,09 Гц, 2 H) 7,62 (d, *J* = 8,09 Гц, 2 H); ЭР-ЖХМС *m/z* 343,1 [M+H]⁺.

I-238 и I-239

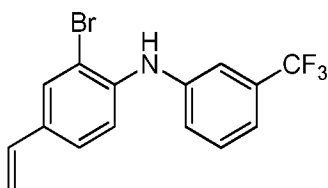


Стадия 1: 2-Бром-4-йод-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин



[00777] К перемешиваемому раствору 2-бром-4-йод-анилина (2 г, 6,71 ммоль, 1 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (1,28 г, 6,71 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли DIEA (2,60 г, 20,13 ммоль, 3,51 мл, 3 экв.) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2,44 г, 13,42 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 24 часов в атмосфере O_2 (15 psi (примерно 103 кПа)). Реакционную смесь разбавляли H_2O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 10/1, R_f = 0,47), получая 2-бром-4-йод-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (1,4 г, 3,07 ммоль, выход 45,8%, чистота 97,0%) в виде твердого вещества красного цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,86 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 1,9, 8,6 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,01 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,15 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 441,9, 443,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

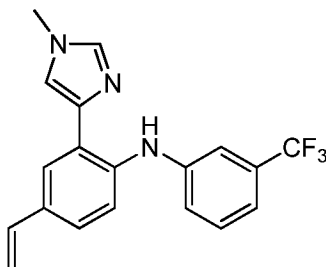
Стадия 2: 2-Бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-4-виниланилин



[00778] К перемешиваемому раствору 2-бром-4-иод-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (1,35 г, 2,96 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (456,28 мг, 2,96 ммоль, 502,51 мкл, 1 экв.) в 1,4-диоксане (45 мл) и H₂O (15 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,93 г, 5,93 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (216,78 мг, 296,26 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь продували с помощью N₂ 3 раза и перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,45), получая

[00779] 2-бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-4-виниланилин (600 мг, 1,58 ммоль, выход 53,3%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,64 (d, *J* = 1,8 Гц, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 6,61 (dd, *J* = 10,8, 17,5 Гц, 1H), 6,24-6,12 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 17,5 Гц, 1H), 5,20 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 342,1, 344,1 [M+H]⁺.

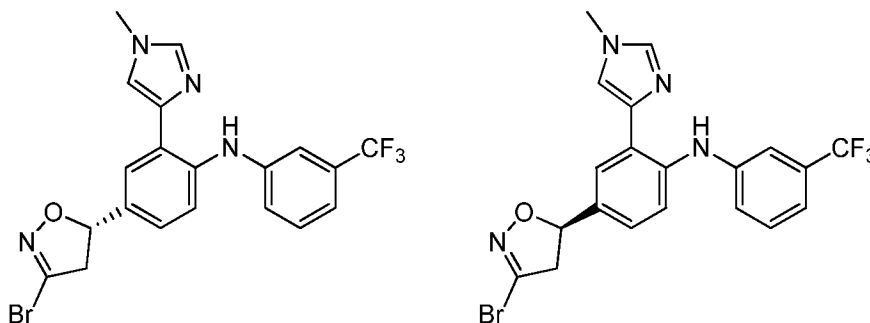
Стадия 3: 2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-4-виниланилин



[00780] К перемешиваемому раствору 2-бром-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-4-виниланилина (300 мг, 789,12 мкмоль, 1 экв.) и трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнана (452,91 мг, 1,18 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (8 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (91,19 мг, 78,91 мкмоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь продували с помощью N₂ 3 раза и перемешивали в атмосфере N₂ при 130 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 2/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,29),

получая 2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-4-виниланилин (230 мг, 576,10 мкмоль, выход 73,0%, чистота 86,0%) в виде красного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 10,09 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,65 (d, $J = 17,5$ Гц, 1H), 5,14 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 344,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: 4-[(5*S*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин и 4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин

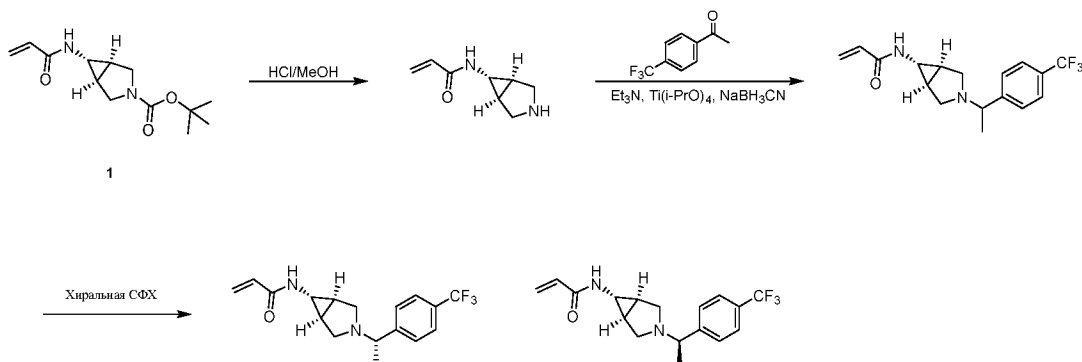


[00781] К перемешиваемому раствору 2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-4-винил-анилина (190 мг, 475,91 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (15 мл) добавляли NaHCO_3 (399,81 мг, 4,76 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (144,79 мг, 713,86 мкмоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 25 °C в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,38$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,38$), получая неочищенный продукт, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD(250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; В%: 35%-35%), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H_2O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 4-[(5*S*)

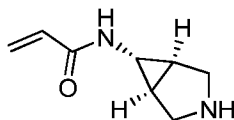
-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-

(трифторметил)фенил]анилин (24,72 мг, 53,13 мкмоль, выход 11,2%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,131$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{24,8}_D = -187,755$ (MeOH, $c = 0,049$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 10,16 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,1, 8,4$ Гц, 1H), 5,68-5,62 (m, 1H), 3,81-3,74 (m, 3H), 3,59 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Гц, 1H), 3,27 (dd, $J = 9,5, 17,3$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 465,1, 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H_2O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (20,47 мг, 44,00 мкмоль, выход 9,2%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,455$, ЭИ = 98,52%, $[\alpha]^{24,7}_D = +152,381$ (MeOH, $c = 0,063$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 10,16 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Гц, 1H), 5,67-5,62 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (dd, $J = 10,8, 17,4$ Гц, 1H), 3,28 (dd, $J = 9,5, 17,2$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 465,1, 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-240 и I-241



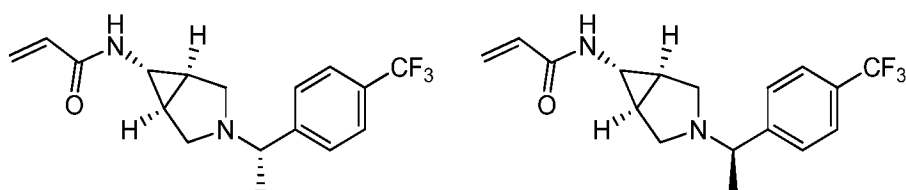
Стадия 1: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид



[00782] *трет*-Бутил-(1*R*,5*S*)-6-(проп-2-еноиламино)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (2,7 г, 10,59 ммоль, 1 экв.) добавляли к HCl/MeOH (20 мл, 4 М) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин. Растворитель удаляли, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (2,45 г, 10,39 ммоль, выход 98,1%, чистота 80,0%, HCl) в виде коричневой камеди, которую применяли на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 6,27-6,12 (m, 2H), 5,66 (dd, $J = 2,3, 9,4$ Гц, 1H), 3,53-3,49 (m, 4H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 2H).

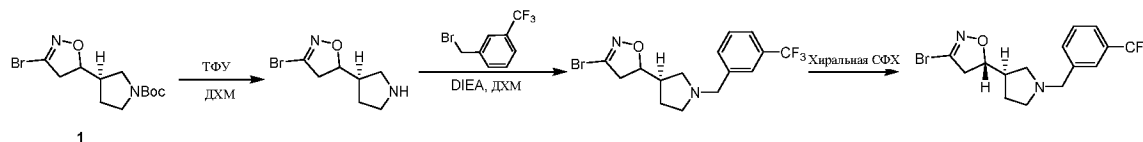
Стадия 2: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид и *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид



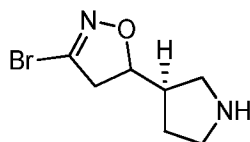
[00783] К раствору *N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамида (300 мг, 1,27 ммоль, 1 экв., HCl) в MeOH (10 мл) добавляли Et_3N (257,46 мг, 2,54 ммоль, 354,14 мкл, 2 экв.) и перемешивали при 20 °С в течение 10 мин. Добавляли 1-[4-(трифторметил)фенил]этанон (287,22 мг, 1,53 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ (1,93 г, 6,78 ммоль, 2 мл, 5,33 экв.) и смесь перемешивали при 70 °С в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 40 °С и добавляли NaBH_3CN (399,73 мг, 6,36 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/10, $R_f = 0,61$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили водным раствором NaOH (15 мл, 1M), фильтровали с помощью целита и промывали с использованием MeOH (15 мл x 2). Смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM NH_4HCO_3) -ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, в результате чего получали продукт, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; В%: 15%-15%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (20 мл) и лиофилизировали, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (23,69 мг, 72,24 мкмоль, выход 5,7%, чистота 98,9%, СФХ: $R_t = 3,222$, ЭИ = 97,88%, $[\alpha]^{23,5}_D = -45,16$

(MeOH, $c = 0,031$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,53 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,37 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 6,27 (dd, $J = 1,4, 16,9$ Гц, 1H), 6,01 (dd, $J = 10,2, 16,9$ Гц, 1H), 5,61 (dd, $J = 1,3, 10,3$ Гц, 1H), 5,50 (br s, 1H), 3,43-3,21 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 2,48 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 2,18 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,31-1,28 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и H_2O (20 мл) и лиофилизировали, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (30,04 мг, 92,62 мкмоль, выход 7,3%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 3,308$, ЭИ = 96,6%, $[\alpha]^{23,5}_D = +25,00$ (MeOH, $c = 0,032$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,55 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 7,48-7,32 (m, 2H), 6,26 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 6,03 (dd, $J = 10,5, 16,7$ Гц, 1H), 5,61 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,17-3,15 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 1H), 2,23-2,19 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,32-1,32 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-249



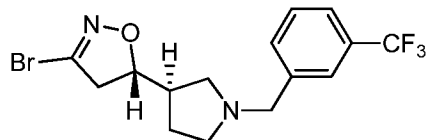
Стадия 1: 3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол



[00784] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилата (600 мг, 1,69 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (9 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (300 мг, 810,56 мкмоль, выход 95,8%, чистота 90,0%, ТФУ) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,74-4,63 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,62-

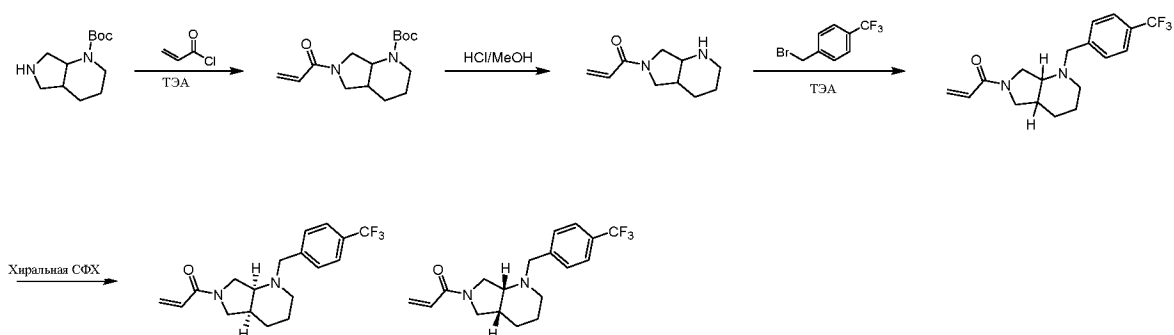
2,50 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H).

Стадия 2: (5*S*)-3-Бром-5-[(3*R*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол

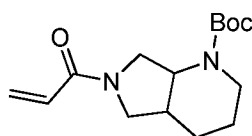


[00785] К раствору 3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазола (200 мг, 821,62 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (849,49 мг, 6,57 ммоль, 1,14 мл, 8 экв.) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (196,39 мг, 821,62 мкмоль, 125,09 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Agela DuraShell C18 150*25 мм*5мкм; подвижная фаза: [колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 48%-78%, 10 мин), получая продукт, который отделяли СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм *30 мм ,10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O/EtOH]; В%: 15%-15%), получая (5*S*)-3-бром-5-[(3*R*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидрооксазол (27,18 мг, 72,06 мкмоль, выход 8,8%, чистота 100,0%, СФХ = 1,972, R_t = 1,972, ЭИ = 97,5%; $[\alpha]^{24,0}_D = +69,3$ (MeOH, c = 0,179 г/100 мл)) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,58 (s, 1H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 4,67 (td, $J = 8,4, 10,4$ Гц, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,26 (dd, $J = 10,4, 17,2$ Гц, 1H), 2,95 (dd, $J = 8,4, 17,2$ Гц, 1H), 2,73-2,62 (m, 2H), 2,61-2,46 (m, 3H), 2,04-1,95 (m, 1H), 1,49 (qd, $J = 6,7, 13,6$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 376,8, 378,8 [M+H]⁺.

I-253 и I-254

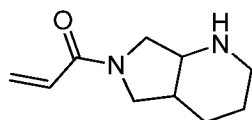


Стадия 1: *трет*-Бутил-6-проп-2-еноил-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилат



[00786] К раствору *трет*-бутил-2,3,4,4а,5,6,7,7а-октагидропирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (300,00 мг, 1,33 ммоль, 1 экв.), ТЭА (402,41 мг, 3,98 ммоль, 553,52 мкл, 3 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли проп-2-еноилхлорид (149,97 мг, 1,66 ммоль, 135,11 мкл, 1,25 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,45) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 1/1, R_f = 0,45), получая *трет*-бутил-6-проп-2-еноил-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилат (320 мг, 1,11 ммоль, выход 83,5%, чистота 97,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,51-6,32 (m, 2H), 5,70 (dd, J = 5,1, 7,4 Гц, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,20-3,92 (m, 1H), 3,85-3,28 (m, 4H), 2,88-2,60 (m, 1H), 2,32-2,16 (m, 1H), 1,87-1,64 (m, 2H), 1,47 (d, J = 4,3 Гц, 9H), 1,45-1,19 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 281,1 [M+H].

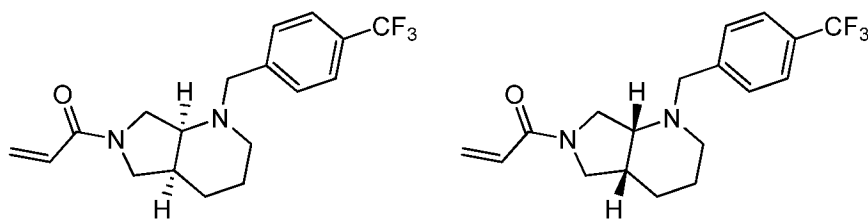
Стадия 2: 1-(1,2,3,4,4а,5,7,7а-Октагидропирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)проп-2-ен-1-он



[00787] К раствору *трет*-бутил-6-проп-2-еноил-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b]пиридин-1-карбоксилата (310,00 мг, 1,07 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (18 мл)

добавляли HCl/MeOH (4 M, 6 мл, 22,38 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,00) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали 1-(1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)проп-2-ен-1-он (230 мг, 1,06 ммоль, выход 98,9%, чистота не определена, HCl) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 6,67-6,52 (m, 1H), 6,37-6,27 (m, 1H), 5,81 (dd, J = 1,7, 10,4 Гц, 1H), 3,96-3,75 (m, 4H), 3,65-3,42 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,14-2,98 (m, 1H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 4H).

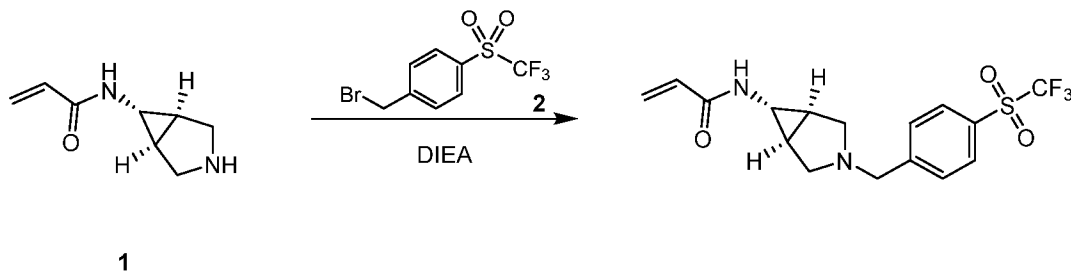
Стадия 3: 1-[(4a*S*,7a*S*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил]проп-2-ен-1-он и 1-[(4a*R*,7a*R*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил]проп-2-ен-1-он



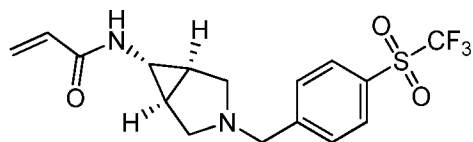
[00788] К раствору 1-(1,2,3,4,4а,5,7,7а-октагидропирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)проп-2-ен-1-она (80 мг, 369,16 мкмоль, 1 экв., HCl) в MeCN (5 мл) добавляли K₂CO₃ (153,07 мг, 1,11 ммоль, 3 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (97,07 мг, 406,08 мкмоль, 62,62 мкл, 1,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,46), получая продукт (100 мг). Продукт дополнительно отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 20%-20%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 40%-70%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 1-[(4a*S*,7a*S*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4,4а,5,7,7а-

гексагидро-2*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]проп-2-ен-1-он (17,26 мг, 51,01 мкмоль, выход 13,8%, чистота 100,0%, $R_t = 2,891$, ЭИ = 100%, $[\alpha]^{18,2}_D = -4,666$ (MeOH, $c = 0,061$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59-7,52 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 6,51-6,28 (m, 2H), 5,74-5,59 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,81-3,64 (m, 1H), 3,64-3,47 (m, 3H), 3,47-3,33 (m, 1H), 3,22-3,03 (m, 1H), 2,69-2,57 (m, 1H), 2,47-2,19 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 339,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 mM NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 39%-69%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 1-[(4*aR*,7*aR*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,4,4а,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]проп-2-ен-1-он (17,26 мг, 51,01 мкмоль, выход 13,8%, чистота 100,0%, $R_t = 3,253$, ЭИ = 97,58%, $[\alpha]^{18,2}_D = +9,152$ (MeOH, $c = 0,055$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 6,52-6,29 (m, 2H), 5,75-5,57 (m, 1H), 3,95-3,84 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,67-3,46 (m, 3H), 3,46-3,33 (m, 1H), 3,22-3,03 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 1H), 2,49-2,19 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 339,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-256



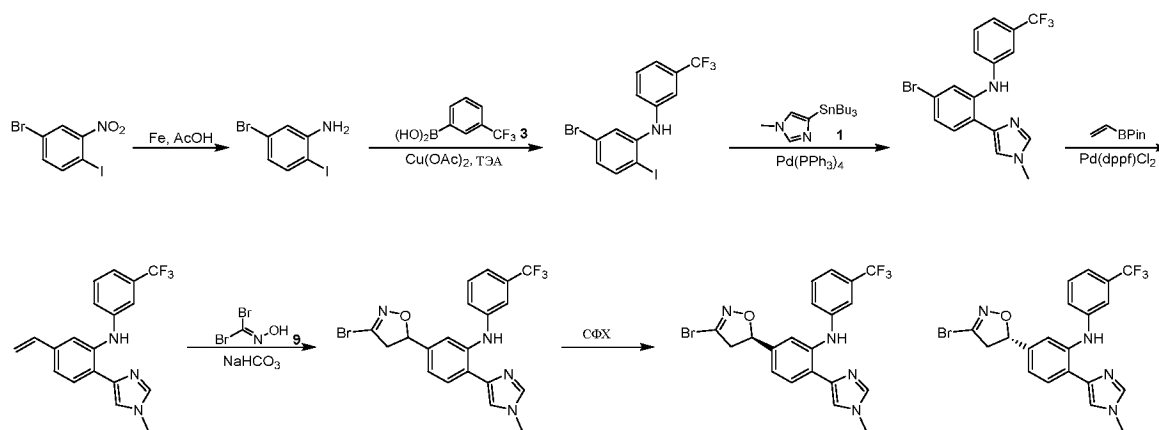
Стадия 1: *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметилсульфонил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид



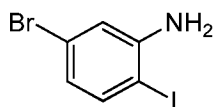
[00789] К раствору 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфонил)бензола (50 мг, 164,96 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (63,96 мг, 494,89 мкмоль, 86,20 мкл, 3 экв.) и *N*-[(1*R*,5*S*)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (46,68 мг, 197,96 мкмоль, 1,2

экв., HCl). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell (C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая *N*-[(1*R*,5*S*)-3-[[4-(трифторметилсульфонил)фенил]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил]проп-2-енамид (25 мг, 66,78 мкмоль, выход 40,4%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ ppm 8,02 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 6,25-6,12 (m, 2H), 5,63 (dd, *J* = 2,4, 9,7 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,13 (d, *J* = 8,9 Гц, 3H), 2,48 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 1,60 (d, *J* = 1,1 Гц, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 375,1 [M+H]⁺.

I-257 и I-258



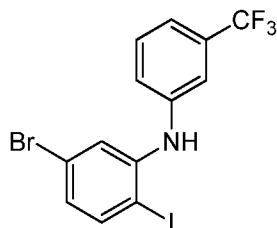
Стадия 1: 5-бром-2-йоданилин



[00790] Смесь 4-бром-1-иод-2-нитробензола (2 г, 6,10 ммоль, 1 экв.), NH₄Cl (1,63 г, 30,50 ммоль, 5 экв.), Fe (1,70 г, 30,50 ммоль, 5 экв.) в EtOH (8 мл), ТГФ (8 мл) и H₂O (8 мл) дегазировали и продували посредством N₂ 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 70 °С в течение 3 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, R_f = 0,45) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось два новых пятна. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл x 3), а объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-

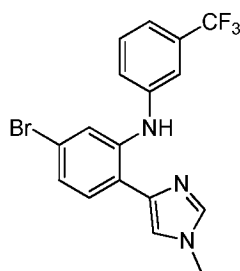
хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 5/1, $R_f = 0,45$), получая 5-бром-2-йоданилин (1,7 г, 5,71 ммоль, выход 93,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,43 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,89 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J = 2,0, 8,2$ Гц, 1H), 5,47 (s, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 298,0, 300,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 5-бром-2-йод-*N*-[3-(трифторметил)фенил]ан



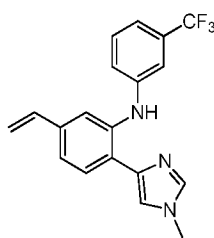
[00791] К раствору 5-бром-2-йоданилина (540 мг, 1,81 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (658,44 мг, 3,63 ммоль, 2 экв.), DIEA (702,77 мг, 5,44 ммоль, 947,13 мкл, 3 экв.) и [3-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (516,39 мг, 2,72 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 36 ч в атмосфере кислорода (15 psi (примерно 103 кПа)). ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 5/1, $R_f = 0,71$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось много новых пятен. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью ДХМ (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕtОAc = 1/0 до 5/1, $R_f = 0,71$), получая 5-бром-2-йод-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (650 мг, 1,04 ммоль, выход 57,5%, чистота 70,9%) в виде красного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,64-7,61 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,27 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,81 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Гц, 1H), 5,98 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 441,7, 443,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: 5-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин



[00792] К раствору 5-бром-2-иод-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (600 мг, 962,42 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли трибутил-(1-метилимидазол-4-ил)станнан (1,07 г, 1,15 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (111,21 мг, 96,24 мкмоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 120 °С в течение 12 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором KF (50 мл). Добавляли воду (80 мл) и смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, R_f = 0,39), получая 5-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (350 мг, 836,56 мкмоль, выход 86,9%, чистота 94,7%) в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 7,29 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,18-7,13 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 2,0, 8,1 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H); ЭР-ЖХМС *m/z* 396,1, 398,1 [M+H]⁺.

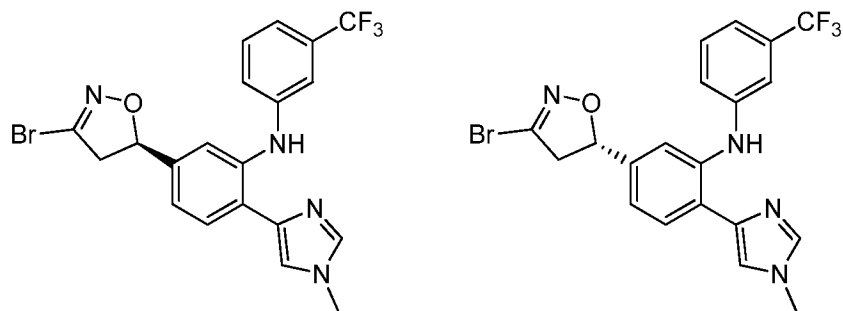
Стадия 4: 2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилин



[00793] К раствору 5-бром-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилина (350 мг, 836,56 мкмоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) и H₂O (4 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (193,26 мг, 1,25 ммоль, 212,85 мкл, 1,5 экв.), Cs₂CO₃ (545,14 мг, 1,67 ммоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (48,97 мг, 66,93 мкмоль, 0,08 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100 °С в течение 12 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью

EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, R_f = 0,33), получая 2-(1-метилимидазол-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилин (250 мг, 632,02 мкмоль, выход 75,6%, чистота 86,8%) в виде красного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,03 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 1,5, 8,1 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 10,8, 17,6 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,20 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 344,6 [M+H]⁺.

Стадия 5: 5-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин и 5-[(5S)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]анилин

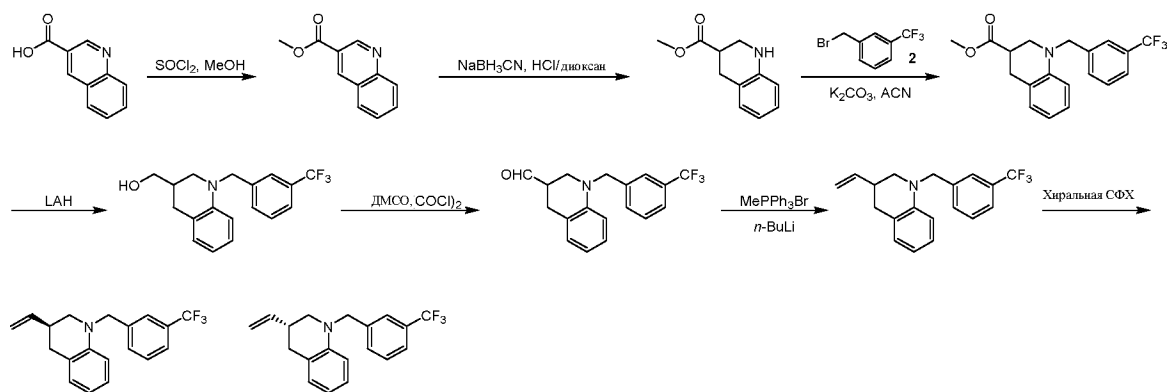


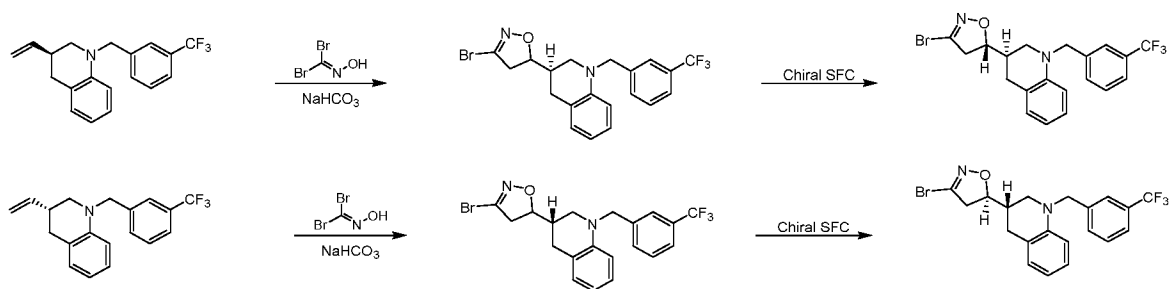
[00794] К раствору 2-(1-метилимидазол-4-ил)-N-[3-(трифторметил)фенил]-5-виниланилина (250 мг, 632,02 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (15 мл) добавляли NaHCO₃ (530,96 мг, 6,32 ммоль, 10 экв.) и оксим дибромметанона (166,65 мг, 821,62 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 14 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, R_f = 0,34), получая пик 1 и пик 2. Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN

(20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (40,38 мг, 86,79 мкмоль, выход 13,7%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 2,420, ЭИ = 99,97%, [α]^{24,9}_D = +140 (MeOH, c = 0,020 г/100 мл)) в виде твердого вещества светло-голубого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,15 (s, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,84 (dd, *J* = 1,3, 7,9 Гц, 1H), 5,58 (dd, *J* = 9,0, 10,8 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (dd, *J* = 10,9, 17,2 Гц, 1H), 3,19 (dd, *J* = 9,0, 17,4 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 465, 467,0 [M+H]⁺.

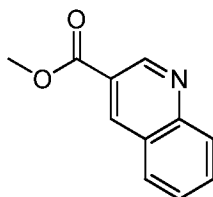
[00795] Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали 5-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-(1-метилимидазол-4-ил)-*N*-[3-(трифторметил)фенил]анилин (18,82 мг, 40,45 мкмоль, выход 6,4%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 3,024, ЭИ = 99,84%, [α]^{24,9}_D = -180 (MeOH, c = 0,020 г/100 мл)) в виде твердого вещества светло-голубого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 10,15 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 1,0 Гц, 1H), 7,13 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,84 (dd, *J* = 1,3, 7,9 Гц, 1H), 5,58 (dd, *J* = 9,2, 10,6 Гц, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (dd, *J* = 10,9, 17,2 Гц, 1H), 3,19 (dd, *J* = 9,0, 17,4 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 464,8, 466,8 [M+H]⁺.

I-262 и I-264



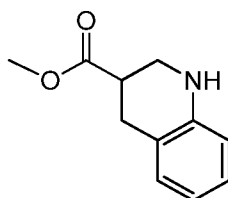


Стадия 1: Метилхинолин-3-карбоксилат



[00796] К раствору хинолин-3-карбоновой кислоты (8,80 г, 50,82 ммоль, 1 экв.) в MeOH (150 мл) по каплям добавляли SOCl_2 (30,23 г, 254,09 ммоль, 18,43 мл, 5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,50$) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H_2O (150 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая метилхинолин-3-карбоксилат (9,5 г, 48,21 ммоль, выход 94,8%, чистота 95,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 9,30 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 9,00 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,20 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,10 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,92 (ddd, $J = 1,5, 7,0, 8,5$ Гц, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 3,95 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 188,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

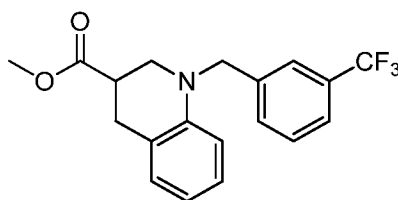
Стадия 2: Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксилат



[00797] К раствору метилхинолин-3-карбоксилата (8,8 г, 44,66 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (170 мл) и MeOH (85 мл) добавляли NaNH_3CN (11,87 г, 188,91 ммоль, 4,23 экв.) и 2,6-дибром-4-[3-(3,5-дибром-4-гидрокси-2-метилфенил)-1,1-диоксо-2,1-бензоксатиол-3-ил]-3-

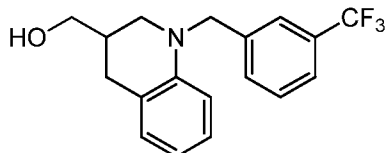
метилфенол (4,92 мг, 7,05 мкмоль, 1,58e-4 экв.). Смесь приобретала голубоватый цвет (щелочной) при 20 °С. Затем к смеси по каплям медленно добавляли HCl/диоксан (4 М, 300 мл, 26,87 экв.), до приобретения смесью желтого цвета (кислота). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (120 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксилат (9 г, 42,36 ммоль, выход 94,8%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,05-6,97 (m, 2H), 6,70-6,63 (m, 1H), 6,52 (dd, *J* = 1,0, 8,4 Гц, 1H), 4,00-3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,56 (dd, *J* = 3,5, 11,5 Гц, 1H), 3,38 (dd, *J* = 9,5, 11,0 Гц, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,98-2,89 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 192,0 [M+H]⁺.

Стадия 3: Метил-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-карбоксилат



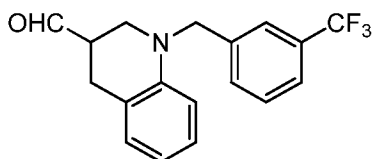
[00798] К раствору метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксилата (8,8 г, 41,42 ммоль, 1 экв.) в MeCN (150 мл) добавляли K₂CO₃ (17,17 г, 124,25 ммоль, 3 экв.) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (19,80 г, 82,83 ммоль, 12,61 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,50) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H₂O (150 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая метил-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-карбоксилат (14 г, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,63-7,52 (m, 4H), 6,99 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,90 (t, *J* = 7,0 Гц, 1H), 6,54 (t, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,64-4,51 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,58-3,45 (m, 2H), 3,12-3,04 (m, 1H), 3,03-2,93 (m, 2H).

Стадия 4: [1-[[3-(Трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ил]метанол



[00799] К раствору метил-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-карбоксилата (14 г, 40,07 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (250 мл) добавляли LiAlH_4 (6,08 г, 160,30 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,35$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. H_2O (6 мл), медленно добавляли 10% раствор NaOH (6 мл) и H_2O (6 мл) для гашения реакции. Добавляли Na_2SO_4 и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,45$), получая [1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ил]метанол (11,5 г, 28,63 ммоль, выход 71,5%, чистота 80,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,67-7,48 (m, 4H), 6,92 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,49 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,66 (t, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,61-4,52 (m, 2H), 3,51-3,34 (m, 3H), 3,13 (dd, $J = 9,0, 11,0$ Гц, 1H), 2,75 (dd, $J = 3,5, 16,0$ Гц, 1H), 2,08 (s, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 322,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

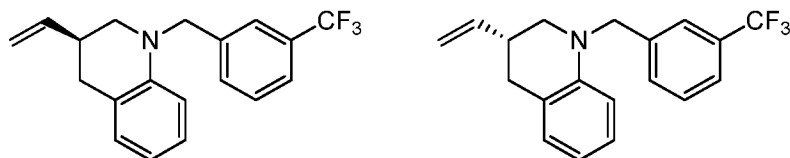
Стадия 5: 1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-карбальдегид



[00800] К раствору оксалилдихлорида (7,90 г, 62,24 ммоль, 5,45 мл, 5 экв.) в ДХМ (150 мл) по каплям добавляли ДМСО (9,73 г, 124,48 ммоль, 9,73 мл, 10 экв.) в ДХМ (20 мл) при -78 °С и перемешивали в атмосфере N_2 при -78 °С в течение 0,5 часа. К смеси по каплям добавляли [1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-ил]метанол (5 г, 12,45 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в N_2 атмосфере при -78 °С в течение 0,5 ч. К смеси по каплям добавляли DIEA (16,09 г, 124,48 ммоль, 21,68 мл, 10 экв.) в ДХМ (10 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали в атмосфере N_2

при 20 °С в течение 11 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,60) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H₂O (150 мл) и проводили экстракцию с помощью ДХМ (150 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-карбальдегид (10 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,74 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,65-6,60 (m, 1H), 6,47-6,42 (m, 1H), 4,51-4,48 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,0 Гц, 1H), 3,07-3,00 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 320,1 [M+H]⁺.

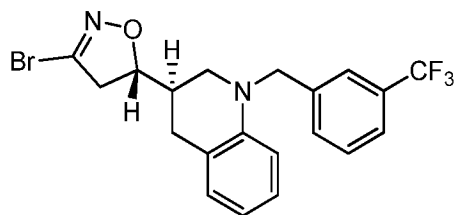
Стадия 6: (3R)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-винил-3,4-дигидро-2H-хинолин и (3S)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-винил-3,4-дигидро-2H-хинолин



[00801] К раствору метил(трифенил)фосфония бромида (16,7 г, 46,75 ммоль, 1,49 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 18 мл, 1,44 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при -78 °С в течение 0,5 ч. К смеси добавляли 1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3,4-дигидро-2H-хинолин-3-карбальдегид (10 г, 31,32 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 20 °С в течение 4,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,50) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl (200 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/ЕtОAc = 50/1, ТСХ: ПЭ/ЕtОAc = 5/1, R_f = 0,50), получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия HCl; колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)-ACN]; В%: 65%-95%, 8 мин) и лиофилизировали, получая остаток, который отделяли с помощью препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1%

$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O EtOH}$]; В%: 10%-10%, мин), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H_2O (40 мл) и лиофилизировали, получая (3*R*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-винил-3,4-дигидро-2*H*-хинолин (410 мг, 1,29 ммоль, выход 50,6%, чистота 100,0%, СФХ: $R_f = 2,448$, ЭИ = 77,48%, $[\alpha]^{22,7}_D = -8,810$ (MeOH, $c = 0,048$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,64-7,51 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,50 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,88 (ddd, $J = 6,0, 10,8, 16,8$ Гц, 1H), 5,22-5,03 (m, 2H), 4,69-4,51 (m, 2H), 3,41 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 318,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H_2O (40 мл) и лиофилизировали, получая (3*S*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-винил-3,4-дигидро-2*H*-хинолин (410 мг, 1,29 ммоль, выход 50,6%, чистота 100,0%, СФХ: $R_f = 2,560$, ЭИ = 91,28%, $[\alpha]^{22,7}_D = +3,878$ (MeOH, $c = 0,051$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,64-7,52 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,50 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,88 (ddd, $J = 5,6, 10,8, 17,2$ Гц, 1H), 5,22-5,04 (m, 2H), 4,68-4,50 (m, 2H), 3,41 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,74-2,63 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 318,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

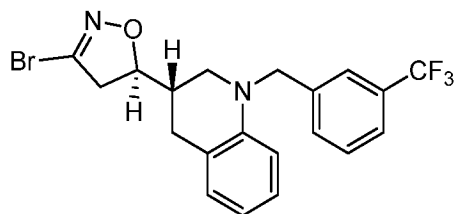
Стадия 7: (5*S*)-3-бром-5-метил-5-[(3*R*)-3-метил-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-2,4-дигидрохинолин-3-ил]-4*H*-изоксазол



[00802] К раствору (3*S*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-винил-3,4-дигидро-2*H*-хинолина (200 мг, 630,22 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли NaHCO_3 (529,45 мг, 6,30 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (221,15 мг, 1,09 ммоль, 1,73 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно основное новое пятно. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и

концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$), получая остаток, который отделяли с помощью препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 25%-25%), получая пик 1 и пик 2. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, получая (5*S*)-3-бром-5-метил-5-[(3*R*)-3-метил-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-2,4-дигидрохиолин-3-ил]-4*H*-изоксазол (37,19 мг, 79,58 мкмоль, выход 12,6%, чистота 100,0%, СФХ: $R_t = 2,808$, ЭИ = 95,24%, $[\alpha]^{25,2}_D = +77,358$ (MeOH, $c = 0,080$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,56-7,50 (m, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,09-7,00 (m, 2H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 439,0, 441,0 [M+H]⁺.

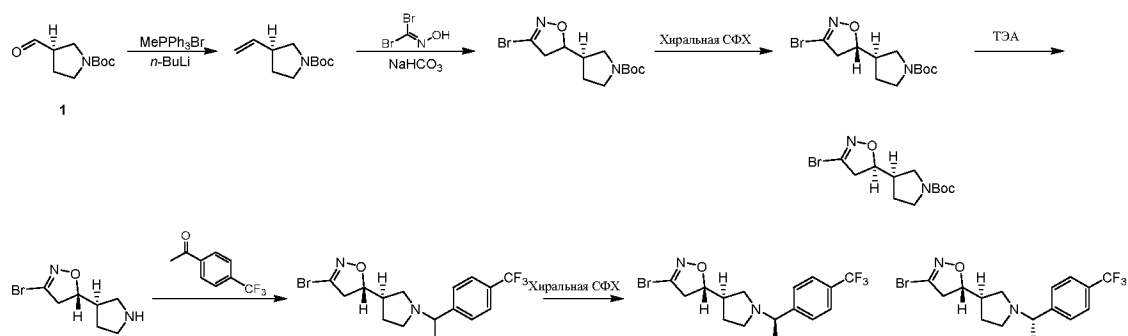
Стадия 8: (5*R*)-3-Бром-5-метил-5-[(3*S*)-3-метил-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-2,4-дигидрохиолин-3-ил]-4*H*-изоксазол



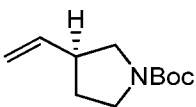
[00803] К раствору (3*R*)-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-3-винил-3,4-дигидро-2*H*-хиолина (200 мг, 630,22 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (1 мл) добавляли NaHCO₃ (529,45 мг, 6,30 ммоль, 10 экв.) и дибромометанона оксим (199,41 мг, 983,15 мкмоль, 1,56 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. Смесь разбавляли H₂O (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 5/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,40$). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который отделяли посредством препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OD-H(250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 30%-30%), получая пик 1 и пик 2. Фракцию, соответствующую пику 2,

концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который отделяли посредством препаративной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; В%: 35%-35%), получая пик 3. Пик 3 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-метил-5-[(3*S*)-3-метил-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]-2,4-дигидрохиолин-3-ил]-4*H*-изоксазол (37,95 мг, 81,21 мкмоль, выход 12,9%, чистота 100,0%, СФХ1: R_t = 4,662, ЭИ = 100%, СФХ2: R_t = 3,802, ЭИ = 100%, [α]^{25,1}_D = -86,276 (MeOH, c = 0,093 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,57-7,49 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,09-6,99 (m, 2H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,53 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,79-4,66 (m, 1H), 4,59-4,44 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,28-3,18 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 438,8, 440,8 [M+H]⁺.

I-265 и I-266



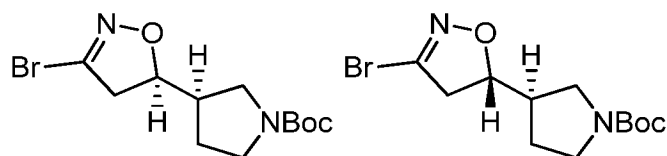
Стадия 1: (5*R*)-3-Бром-5-[1-[[4-(трифторметилсульфанил)]



[00804] К раствору метил(трифенил)фосфония бромид (9,96 г, 27,89 ммоль, 1,3 экв.) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 11,16 мл, 1,3 экв.) в атмосфере N₂ при -65 °С. Смесь перемешивали в N₂ при 0 °С в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до -70 °С и медленно добавляли раствор *трет*-бутил-(3*R*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (4,5 г, 21,46 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 20 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 10/1, R_f = 0,70) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем

добавления насыщенного водного NH_4Cl (20 мл) и воды (500 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 20/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 10/1, R_f = 0,70), получая *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилат (3,5 г, 15,97 ммоль, выход 74,4%, чистота 90,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 5,84-5,66 (m, 1H), 5,08 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,58-3,37 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

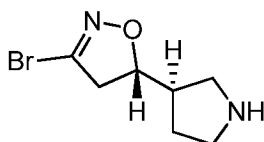
Стадия 2: *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат и *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат



[00805] К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилата (2,9 г, 13,23 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (50 мл) добавляли NaHCO_3 (8,89 г, 105,84 ммоль, 4,12 мл, 8 экв.) и дибромметанона оксим (2,82 г, 13,89 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,31, 0,29) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (400 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 17/3, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, R_f = 0,31, 0,29), получая фракцию 1 и фракцию 2. Фракцию 1 концентрировали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат (1,2 г, 3,76 ммоль, выход 28,4%, чистота 100,0%, СФХ: R_f = 2,362, ЭИ = 94,5%; $[\alpha]^{23,7}_D$ = -57,6 (MeOH, c = 0,250 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 4,70-4,52 (m, 1H), 3,62-3,41 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,11-

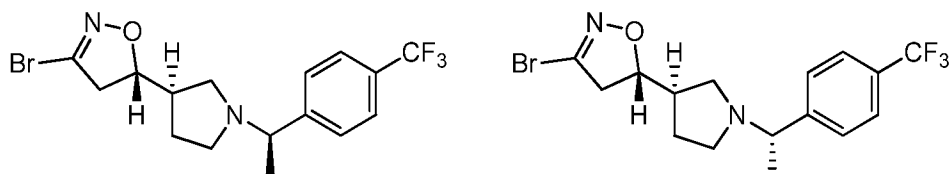
2,03 (m, 1H), 1,91-1,68 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). ЭР-ЖХМС m/z 262,9, 264,9 $[M-t-Bu+H]^+$. Фракцию 2 концентрировали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилат (1,1 г, 3,45 ммоль, выход 26,1%, чистота 100,0%, СФХ: $R_f = 2,009$, ЭИ = 95,4%; $[\alpha]^{23,7}_D = +88,1$ (MeOH, $c = 0,270$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 4,71-4,50 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 1H), 3,33-3,28 (m, 2H), 3,20 (dd, $J = 8,5, 10,6$ Гц, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 1H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 3: (5*S*)-3-Бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол



[00806] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]пирролидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,97 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2,10 мл, 28,36 ммоль, 14,37 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (700 мг, 1,89 ммоль, выход 95,8%, чистота 90,0%, ТФУ) в виде маслянистой жидкости желтого цвета. 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ ppm 4,68 (d, $J = 8,1, 10,4$ Гц, 1H), 3,47 (dd, $J = 10,5, 17,5$ Гц, 1H), 3,36-3,30 (m, 1H), 3,28-3,23 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 8,3, 13,0$ Гц, 1H) 1,34 (s, 1H).

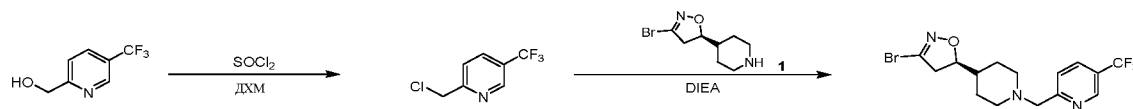
Стадия 4: (5*S*)-3-Бром-5-[(3*R*)-1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*S*)-3-бром-5-[(3*R*)-1-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол



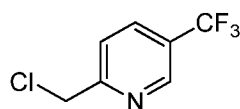
[00807] К раствору (5*S*)-3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазола (300 мг, 810,56 мкмоль, 1 экв., ТФУ) в MeOH (0,5 мл) и $Ti(i-PrO)_4$ (2 мл) добавляли 1-[4-

(трифторметил)фенил]этанон (198,26 мг, 1,05 ммоль, 1,3 экв.), DIEA (314,27 мг, 2,43 ммоль, 423,55 мкл, 3 экв.) и смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 15 °С. Добавляли MeOH (30 мл) и NaBH₃CN (254,68 мг, 4,05 ммоль, 5 экв.) и смесь перемешивали при 50°С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 15% NaOH (5 мл) и воды (50 мл) и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃) -ACN]; В%: 53%-83%, 10 мин), получая соединение, которое разделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм ,10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH₃H₂O/MeOH]; В%: 30%-30%), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, получая (5*S*)-3-бром-5-[(3*R*)-1-[(1*R*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (19,01 мг, 46,11 мкмоль, выход 5,7%, чистота 94,9%, СФХ: R_t = 2,166, ЭИ = 100%, [α]^{24,0}_D = +99,1 (MeOH, c = 0,063 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,56 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,42 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 4,67-4,56 (m, 1H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,96 (dd, J = 8,6, 17,2 Гц, 1H), 2,76-2,61 (m, 2H), 2,51-2,33 (m, 3H), 2,02-1,88 (m, 1H), 1,46 (dd, J = 6,7, 12,9 Гц, 1H), 1,37 (d, J = 6,3 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 391,0, 393,0 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[(3*R*)-1-[(1*S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (24,29 мг, 59,36 мкмоль, выход 7,3%, чистота 95,6%, СФХ: R_t = 3,155, ЭИ = 95,4%, [α]^{24,0}_D = +46,5 (MeOH, c = 0,051 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,56 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,43 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,66 (q, J = 8,9 Гц, 1H), 3,24 (dd, J = 10,4, 17,0 Гц, 2H), 2,90 (dd, J = 8,2, 17,2 Гц, 1H), 2,62-2,50 (m, 3H), 2,49-2,42 (m, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,3 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 391,0, 393,0 [M+H]⁺.

I-275

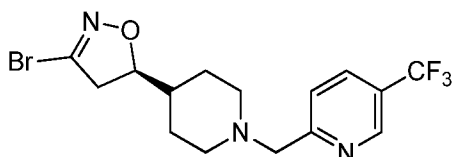


Стадия 1: 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин



[00808] К раствору [5-(трифторметил)-2-пиридил]метанола (200 мг, 1,13 ммоль, 155,04 мкл, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли SOCl_2 (403,01 мг, 3,39 ммоль, 245,74 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридин (200 мг, 971,52 мкмоль, выход 86,0%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,97 (s, 1H), 8,28 (dd, $J = 2,1, 8,2$ Гц, 1H), 7,80 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,90 (s, 2H).

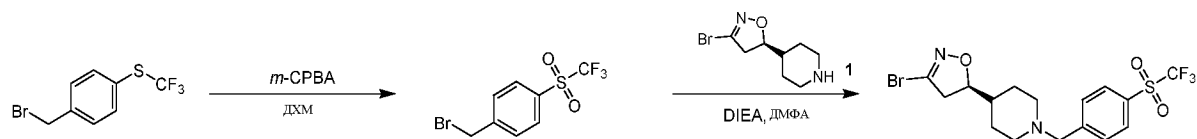
Стадия 2: (5R)-3-Бром-5-[1-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол



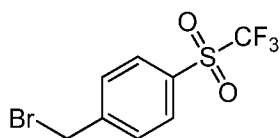
[00809] К раствору 2-(хлорметил)-5-(трифторметил)пиридина (73,68 мг, 357,93 мкмоль, 95% чистоты, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (138,78 мг, 1,07 ммоль, 187,03 мкл, 3 экв.) и (5R)-3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол (87,83 мг, 357,93 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 15 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм* 4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 20%-40%, 9 мин). Целевую фракцию подщелачивали насыщенным NaHCO_3 (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали, получая (5R)-3-бром-5-[1-[[5-(трифторметил)-2-пиридил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (17,48 мг, 44,03 мкмоль, выход 12,3%, чистота 98,8%, $[\alpha]^{25,1D} = -89,9$ (MeOH, $c = 0,0356$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,81 (s, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,8, 8,0$ Гц, 1H), 7,57

(d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 4,61-4,44 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,24-3,06 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 3H), 2,15-2,04 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H), 1,49-1,35 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 392,1, 394,1 $[M+H]^+$.

I-276

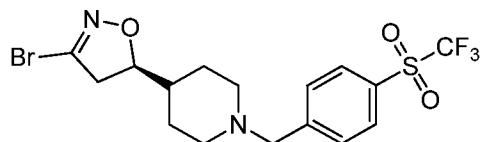


Стадия 1: 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфонил)бензол



[00810] К раствору 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфонил)бензола (500 мг, 1,84 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли *m*-CPBA (1,87 г, 9,22 ммоль, чистота 85%, 5 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОAc = 1/0 до 11/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОAc = 3/1, $R_f = 0,65$), получая 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфонил)бензол (499 мг, 1,65 ммоль, выход 89,3%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,03 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,54 (s, 2H).

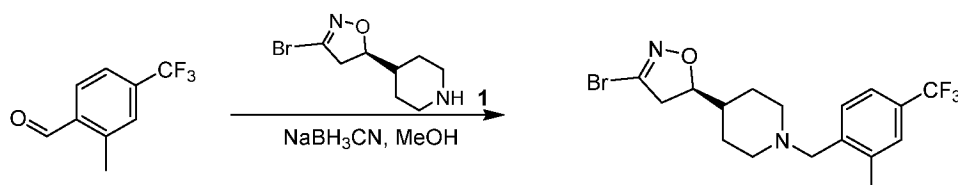
Стадия 2: (5R)-3-Бром-5-[1-[[4-(трифторметилсульфонил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол



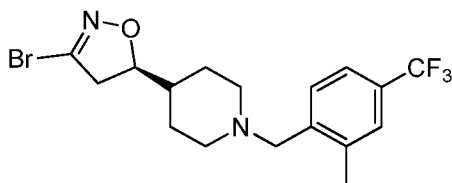
[00811] К раствору (5R)-3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (50 мг, 197,76 мкмоль, чистота 92,2%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфонил)бензол (59,94 мг, 197,76 мкмоль, чистота 100%, 1 экв.) и DIEA (51,12 мг, 395,53 мкмоль, 68,89 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая (5*R*)-3-бром-5-[1-[[4-(трифторметилсульфонил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (8,12 мг, 17,48 мкмоль, выход 8,8%, чистота 98,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,99 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 4,54-4,47 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,21 (dd, *J* = 10,6, 17,2 Гц, 1H), 3,00-2,87 (m, 3H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,86 (d, *J* = 13,3 Гц, 1H), 1,64 (s, 2H), 1,46-1,36 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 455, 457,0 [M+H]⁺.

I-279



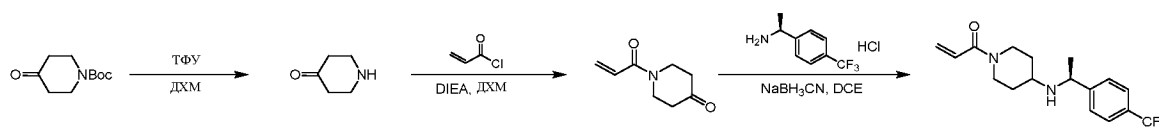
Стадия 1: (5*R*)-3-Бром-5-[1-[[2-метил-4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол



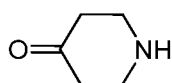
[00812] К раствору (5*R*)-3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (50 мг, 132,80 мкмоль, 92,2%, 1 экв., ТФУ) в MeOH (2 мл) добавляли 2-метил-4-(трифторметил)бенальдегид (37,48 мг, 199,21 мкмоль, 1,5 экв.) и DIEA (85,82 мг, 664,02 мкмоль, 115,66 мкл, 5 экв.) при 50 °С. После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Частями добавляли NaBH₃CN (33,38 мг, 531,22 мкмоль, 4 экв.) при 15 °С. Полученную смесь перемешивали при 15 °С в течение 2 ч. Растворитель удаляли, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 63%-93%, 10 мин) и лиофилизировали, получая (5*R*)-3-бром-5-[1-[[2-метил-4-(трифторметил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (4,31 мг, 10,17 мкмоль, выход 7,7%, чистота 95,6%, [α]^{19,5}_D = -60,0 (MeOH, *c* = 0,002 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,40 (s, 3H), 4,53-4,45 (m, 1H), 3,47

(s, 2H), 3,19 (dd, $J = 10,5, 17,1$ Гц, 1H), 2,96 (dd, $J = 9,0, 17,1$ Гц, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,09-1,94 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,44-1,24 (m, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 405,1, 407,1 $[M+H]^+$.

I-290

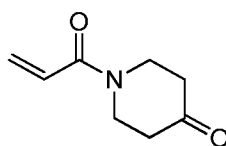


Стадия 1: Пиперидин-4-он



[00813] К раствору *tert*-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2 г, 10,04 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. ТСХ (ДХМ/МеОН = 10/1, $R_f = 0,6$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали пиперидин-4-он (1,82 г, 5,98 ммоль, выход 59,5%, чистота 70,0%, ТФУ) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 3,25-3,20 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 4H).

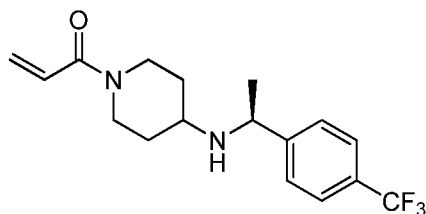
Стадия 2: 1-Проп-2-еноилпиперидин-4-он



[00814] К раствору пиперидин-4-она (1 г, 3,28 ммоль, 70% чистоты, 1 экв., ТФУ) и DIEA (848,85 мг, 6,57 ммоль, 1,14 мл, 2 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор проп-2-еноилхлорида (594,46 мг, 6,57 ммоль, 535,55 мкл, 2 экв.) в ДХМ (2 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. ТСХ (ДХМ/МеОН = 10/1, $R_f = 0,8$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось три новых пятна. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 1/0 до 1/2, ТСХ: ДХМ/МеОН = 10/1, $R_f = 0,8$), в результате чего получали 1-проп-2-еноилпиперидин-4-он

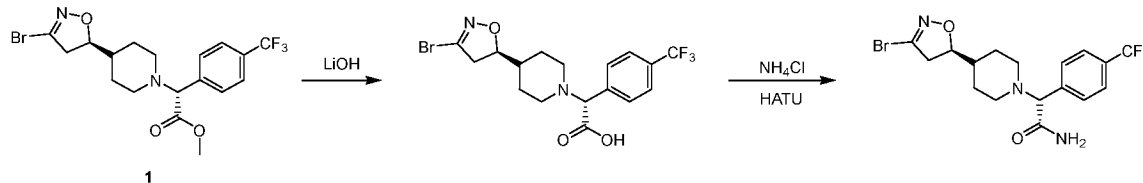
(190 мг, 1,12 ммоль, выход 34,0%, чистота 90,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 6,63 (dd, $J = 10,4, 16,8$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 16,8$, 1H), 5,77 (dd, $J = 1,6, 10,4$ Гц, 1H), 3,93-3,85 (m, 4H), 2,52-2,49 (m, 4H).

Стадия 3: 1-[4-[[*(1S)*-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он

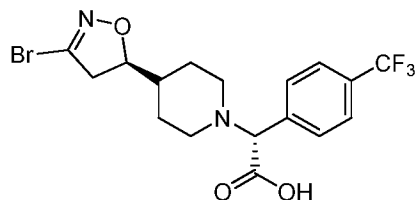


[00815] Смесь 1-проп-2-еноилпиперидин-4-она (80 мг, 470,04 мкмоль, 90% чистота, 1 экв.) и (*1S*)-1-[4-(трифторметил)фенил]этанамин (106,06 мг, 470,04 мкмоль, 1 экв., HCl) в ДХЭ (5 мл) перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. Добавляли NaBH_3CN (118,15 г, 1,88 ммоль, 4 экв.), и смесь перемешивали при 40°С в течение 1 часа. Растворитель удаляли, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 мМ NH_4HCO_3) -ACN]; В%: 33%-63%, 10 мин), в результате чего получали 1-[4-[[*(1S)*-1-[4-(трифторметил)фенил]этил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (110,68 мг, 339,14 мкмоль, выход 72,2%, чистота 100,0%, $[\alpha]^{22,4}_D = -60,13$ (MeOH, $c = 0,193$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,68-7,62 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,75 (ddd, $J = 6,3, 10,6, 16,8$ Гц, 1H), 6,17 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5,72 (dd, $J = 1,9, 10,6$ Гц, 1H), 4,46 (t, $J = 15,1$ Гц, 1H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,74-2,60 (m, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,05 (d, $J = 13,0$ Гц, 1H), 1,81 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 327,1 [M+H].

I-298

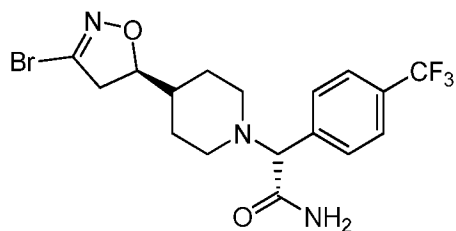


Стадия 1: 2-[4-[(5R)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусная кислота



[00816] К раствору метил-2-[4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетата (150 мг, 333,88 мкмоль, 100% чистота, 1 экв.) в *i*-PrOH (1,5 мл), воде (1,5 мл) и ТГФ (1,5 мл) добавляли LiOH (23,99 мг, 1,00 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 70 °С в течение 1 ч. *PH* смеси доводили до 5-6 с помощью 2 *n*. HCl. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (145 мг, 319,49 мкмоль, выход 95,7%, чистота 95,9%) в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 7,57 (s, 4H), 4,42 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 3,65 (s, 1H), 3,35-3,23 (m, 4H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,55 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 1,81-1,52 (m, 2H), 1,30-1,11 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 434,8, 436,8 [M+H]⁺.

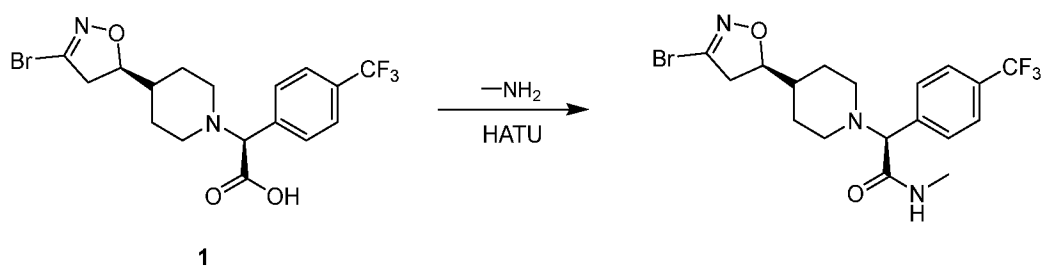
Стадия 2: 2-[4-[(5R)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид



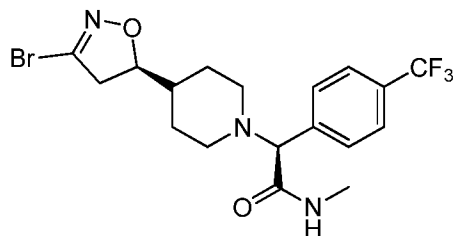
[00817] К раствору 2-[4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (45 мг, 98,22 мкмоль, чистота 95%, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли NH₄Cl (15,76 мг, 294,67 мкмоль, 3 экв.), DIEA (63,47 мг, 491,11 мкмоль, 85,54 мкл, 5 экв.) и HATU (74,69 мг, 196,45 мкмоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25мм* 5мкм; подвижная фаза:

[вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 36%-66%, 10 мин), в результате чего получали 2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид (16,18 мг, 37,26 мкмоль, выход 37,9%, чистота 100,0%, [α]^{21,3}_D = -68 (MeOH, c = 0,1 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ ppm 7,66-7,61 (m, 4H), 4,54-4,43 (m, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,14 (d, *J* = 11,3 Гц, 1H), 3,04 (ddd, *J* = 4,7, 8,8, 17,4 Гц, 1H), 2,68 (d, *J* = 11,7 Гц, 1H), 2,17-2,05 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,63-1,45 (m, 3H), 1,44-1,28 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 434,1, 436,1 [M+H]⁺.

I-299



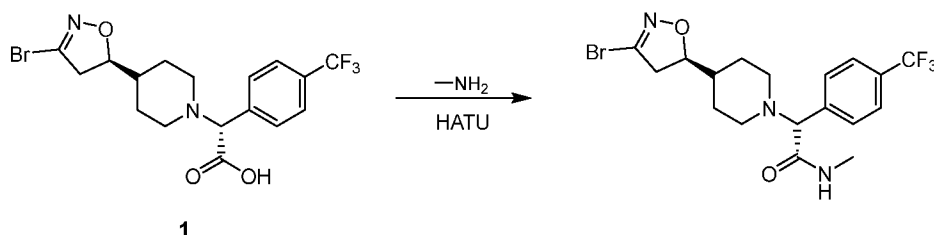
Стадия 1: (2*S*)-2-[4-[(5*R*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-*N*-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид



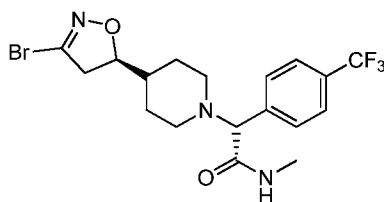
[00818] К перемешиваемому раствору (2*S*)-2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (50 мг, 114,88 мкмоль, 1 экв.) и метанамина (23,27 мг, 344,64 мкмоль, 3 экв., HCl) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (87,36 мг, 229,76 мкмоль, 2 экв.) и DIEA (74,24 мг, 574,40 мкмоль, 100,05 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 35%-65%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали (2*S*)-2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-*N*-метил-2-[4-

(трифторметил)фенил]ацетамид (23,38 мг, 52,16 мкмоль, выход 45,4%, чистота 100,0%, $[\alpha]^{21,5}_D = -81,6$ (MeOH, $c = 0,125$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,62 (q, $J = 8,3$ Гц, 4H), 4,57-4,43 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,30-3,22 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,66 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,86-1,66 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,45-1,32 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 448,0, 450,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-300

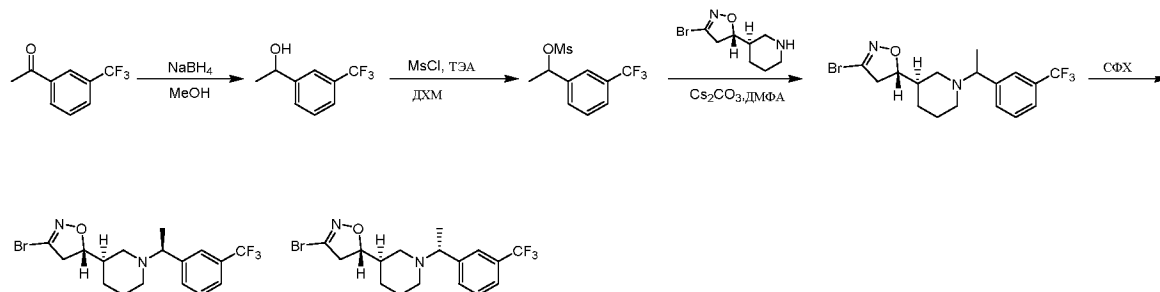


Стадия 1: 2-[4-[(5R)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-N-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид

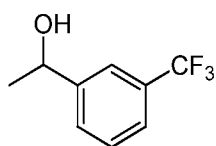


[00819] К раствору 2-[4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (50 мг, 109,14 мкмоль, 95% чистоты, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (82,99 мг, 218,27 мкмоль, 2 экв.), DIEA (70,52 мг, 545,68 мкмоль, 95,05 мкл, 5 экв.) и метанамин (22,11 мг, 327,41 мкмоль, 3 экв., HCl). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 50 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 37%-67%, 10 мин), получая 2-[4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-N-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид (15,18 мг, 33,86 мкмоль, выход 31,0%, чистота 100,0%, $[\alpha]^{23,0}_D = -100$ (MeOH, $c = 0,1$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,62 (q, $J = 8,3$ Гц, 4H), 4,55-4,45 (m, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,66 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,85-1,67 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 3H), 1,44-1,27 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 448,1, 450,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-303 и I-304

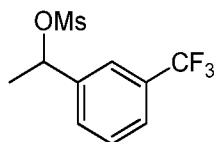


[00820] Стадия 1: 1-(3-(трифторметил)фенил)этанол



[00821] К раствору 1-[3-(трифторметил)фенил]этанона (2,3 г, 12,22 ммоль, 1,83 мл, 1 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли NaBH₄ (508,70 мг, 13,45 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 18 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, R_f = 0,35) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Смесь концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая 1-[3-(трифторметил)фенил]этанол (2,3 г, 12,09 ммоль, выход 98,9%, чистота 100,0%) в виде масла желтого цвета, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 1H), 5,06-4,86 (m, 1H), 1,91 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 1,53 (d, J = 6,6 Гц, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 214,3 [M+H]⁺.

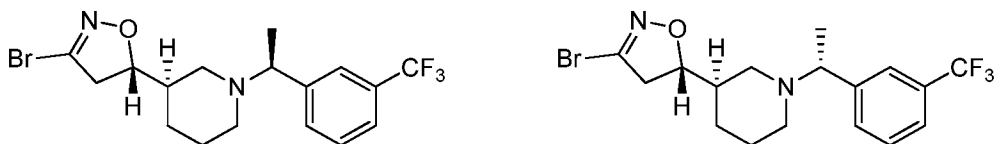
Стадия 2: 1-(3-(Трифторметил)фенил)этилметансульфонат



[00822] К раствору 1-[3-(трифторметил)фенил]этанола (1,0 г, 5,26 ммоль, 1,83 мл, 100% чистота, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (1,60 г, 15,78 ммоль, 2,20 мл, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 15°С в течение 10 мин. В смесь добавляли MsCl (0,760 г, 6,63 ммоль,

513,51 мкл, 1,26 экв.). Смесь перемешивали при 15 °С в течение 50 мин. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 4/1, $R_f = 0,47$) показала, что исходное вещество было израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Смесь концентрировали, разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 1-[3-(трифторметил)фенил]этилметансульфонат (1,4 г, 5,22 ммоль, выход 99,2%, чистота не определена) в виде желтого масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

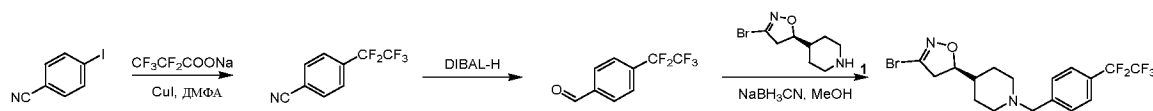
Стадия 3: (S)-3-бром-5-((R)-1-((S)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидроизоксазол и (S)-3-бром-5-((R)-1-((R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидроизоксазол



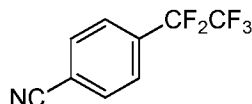
[00823] К раствору 1-[3-(трифторметил)фенил]этилметансульфоната (1,38 г, 5,14 ммоль, чистота не определена, 2,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли (5S)-3-бром-5-[(3R)-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (600 мг, 2,57 ммоль, чистота не определена, 1 экв., ТФУ), Cs_2CO_3 (2,51 г, 7,72 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 72 ч. Смесь фильтровали, промывали ДХМ (50 мл x 2). Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100*30мм*5мкм; подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ)-ACN]; В%: 25%-55%, 11 мин), и далее проводили лиофилизацию, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AY-H (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ /IPA]; В%: 15%-15%), и далее проводили лиофилизацию, в результате чего получали пик 1 и пик 2. Фракцию, соответствующую пику 1, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H_2O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5S)-3-бром-5-[(3R)-1-[(1S)-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]-3-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (29,98 мг, 73,98 мкмоль, выход 2,9%, чистота 100,0%, $R_t = 1,513$, ЭИ = 100,0%, $[\alpha]^{25,6}_D = +108$ (MeOH, c = 0,1 г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,58-7,48 (m, 3H), 7,47-7,40 (m, 1H), 4,49 (q, $J = 9,3$ Гц, 1H), 3,55 (q, $J = 6,5$ Гц, 1H), 3,26-3,12 (m, 2H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,70 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 1,98-1,83 (m, 3H), 1,6-1,52 (m, 3H), 1,40 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,10-0,94 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 405,1, 407,1 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (*S*)-3-бром-5-((*R*)-1-((*R*)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)пиперидин-3-ил)-4,5-дигидроизоксазол (15,49 мг, 38,22 мкмоль, выход 1,5%, чистота 100,0%, $R_f = 1,988$, ЭИ = 100,0%, $[\alpha]^{25,6}_D = +72$ (MeOH, $c = 0,1$ г/100 мл) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,60-7,39 (m, 4H), 4,53-4,41 (m, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,17 (dd, $J = 10,4, 17,0$ Гц, 1H), 3,02-2,78 (m, 3H), 2,16-1,86 (m, 3H), 1,79-1,54 (m, 3H), 1,42 (d, $J = 5,1$ Гц, 3H), 1,02 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 405,1, 407,1 [M+H]⁺.

I-305



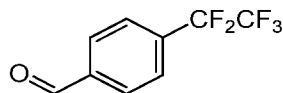
Стадия 1: 4-(1,1,2,2,2-Пентафторэтил)бензонитрил



[00824] К раствору 4-иодбензонитрила (1 г, 4,37 ммоль, 1 экв.) и 2,2,3,3,3-пентафторпропаноилоксинария (2,11 г, 11,35 ммоль, 2,6 экв.) в ДМФА (12 мл) добавляли CuI (2,16 г, 11,35 ммоль, 2,6 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 150 °С в течение 4 ч под воздействием микроволнового излучения (2 бар). ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, $R_f = 0,79$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось два новых пятна. Реакционную смесь из другой партии объединяли с этой партией и обрабатывали вместе. Объединенную реакционную смесь гасили путем добавления воды (100 мл), NH₃·H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc

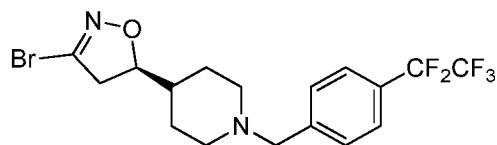
= 10/1, $R_f = 0,79$), получая 4-(1,1,2,2-пентафторэтил)бензонитрил (850 мг, 3,65 ммоль, выход 41,8%, чистота 95,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,87-7,80 (m, 2H), 7,79-7,72 (m, 2H); ЭР-ЖХМС: желаемого m/z не обнаружено.

[00825] Стадия 2: 4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензальдегид



[00826] К раствору 4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензонитрила (400 мг, 1,72 ммоль, 95%, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 10,31 мл, 6 экв.) при -70°C в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 30 мин смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 10/1, $R_f = 0,62$) показала, что половина исходного вещества осталась и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления NH_4Cl (20 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 10/0, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 10/1, $R_f = 0,62$), получая 4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензальдегид (200 мг, 446,18 мкмоль, выход 25,9%, чистота 50,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 10,13 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H); ЭР-ЖХМС: желаемого m/z не обнаружено.

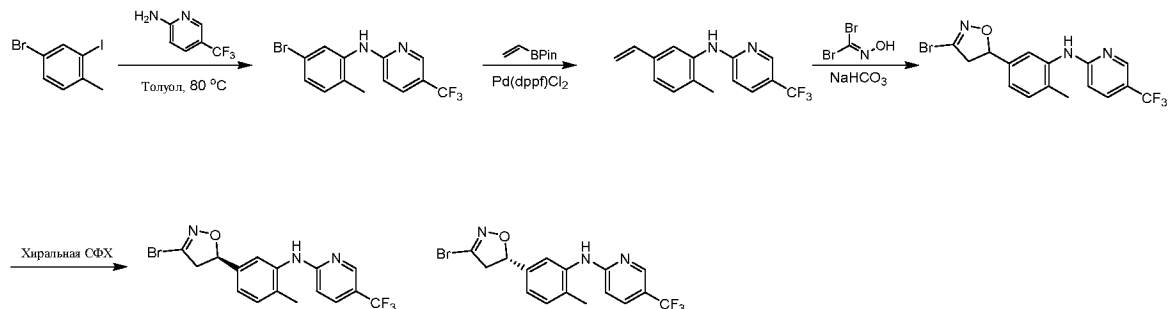
Стадия 3: (5R)-3-Бром-5-[1-[4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол



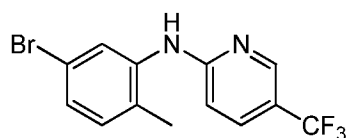
[00827] К раствору 4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензальдегида (180 мг, 401,56 мкмоль, чистота 50%, 1 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли (5R)-3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол (219,51 мг, 518,54 мкмоль, чистота 82%, 1,29 экв., ТФУ) и Et_3N (40,63 мг, 401,56 мкмоль, 55,89 мкл, 1 экв.) при 60°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Добавляли NaBH_3CN (126,17 мг, 2,01 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь нейтрализовали с помощью 2 н. NaOH до pH 8. Смесь концентрировали, разбавляли

водой (80 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм* 5мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O +10мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 70%-100%, 10 мин), получая (5*R*)-3-бром-5-[1-[[4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)фенил]метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (22,35 мг, 49,64 мкмоль, выход 12,4%, чистота 98,0%, [α]²³_D = -14,7 (MeOH, c = 0,03 г/100 мл)) в виде белого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,55 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 7,46 (d, *J* = 6,8 Гц, 2H), 4,56-4,43 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,20 (dd, *J* = 10,6, 17,2 Гц, 1H), 2,96 (dd, *J* = 8,9, 17,2 Гц, 3H), 1,99 (s, 2H), 1,85 (d, *J* = 13,0 Гц, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,46-1,22 (m, 2H), 0,92-0,78 (m, 1H); ЭР-ЖХМС *m/z* 441,1, 443,1 [M+H]⁺.

I-306 и I-307



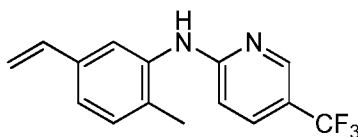
Стадия 1: *N*-(5-Бром-2-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



[00828] К раствору 4-бром-2-йод-1-метилбензола (1 г, 3,37 ммоль, 1,3 экв.) 5-(трифторметил)пиридин-2-амина (419,97 мг, 2,59 ммоль, 1 экв.) и Cs₂CO₃ (1,69 г, 5,18 ммоль, 2 экв.) в толуоле (25 мл) добавляли Ruphos (181,33 мг, 388,59 мкмоль, 0,15 экв.) и Pd₂(dba)₃ (118,61 мг, 129,53 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (30 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-

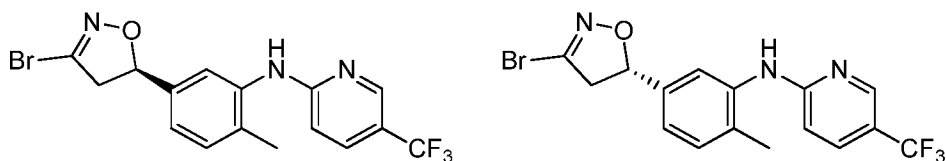
хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 1/3, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,60), получая *N*-(5-бром-2-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (330 мг, 627,85 мкмоль, выход 24,2%, чистота 63,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,45 (br s, 1H), 7,64-7,63 (m, 2H), 7,44-7,43 (m, 2H), 7,16-7,15 (m, 1H), 2,23 (s, 3H).

Стадия 2: *N*-(2-метил-5-винилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин



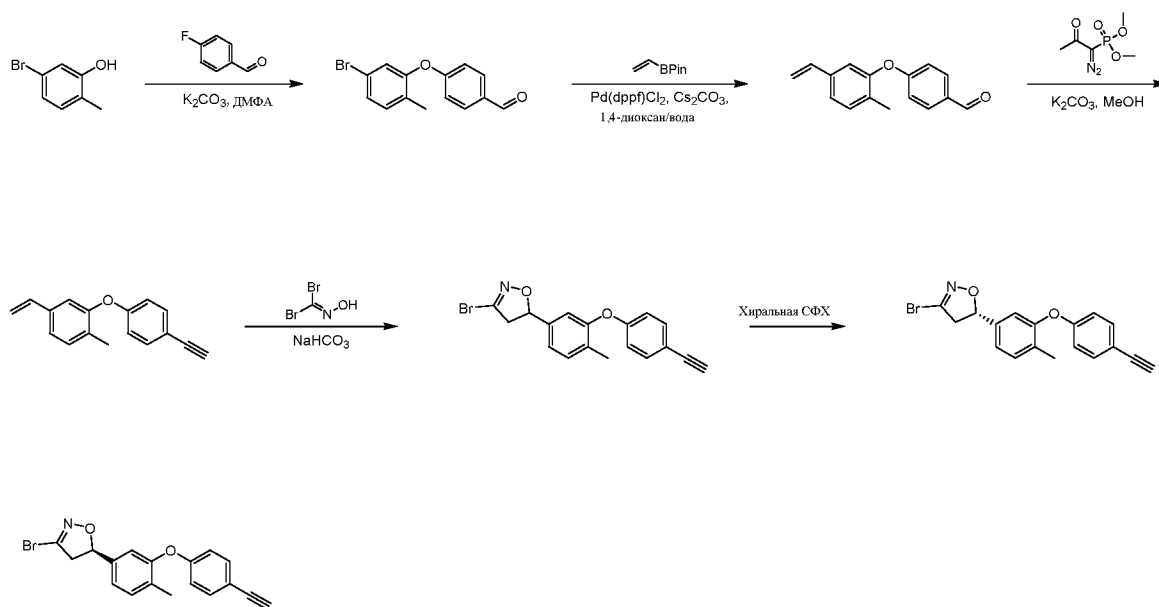
[00829] К раствору *N*-(5-бром-2-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амина (300 мг, 570,77 мкмоль, 63,0% чистоты, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (105,49 мг, 684,93 мкмоль, 116,18 мкл, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли K_2CO_3 (118,33 мг, 856,16 мкмоль, 1,5 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20,88 мг, 28,54 мкмоль, 0,05 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (8 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от чистого ПЭ до ПЭ/EtOAc = 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,65), получая *N*-(2-метил-5-винилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (110 мг, 351,81 мкмоль, выход 61,6%, чистота 89,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,41 (s, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,56 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,70 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,23 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 279,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (*R*)-*N*-(5-(3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин и (*S*)-*N*-(5-(3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)-2-метилфенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амин

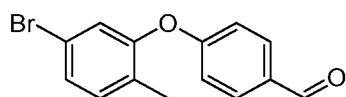


[00830] К раствору *N*-(2-метил-5-винил-фенил)-5-(трифторметил)пиридин-2-амина (200 мг, 574,98 мкмоль, 80% чистота, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) добавляли NaHCO₃ (483,02 мг, 5,75 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (233,25 мг, 1,15 ммоль, 2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 30 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (10 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150 * 30 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225% FA) - ACN]; В%: 54%-81%, 11 мин), получая желаемый продукт, который разделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм*30 мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃.H₂O EtOH]; В%: 35%-35%), получая пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (2 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[5-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метилфенил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (21,74 мг, 51,88 мкмоль, выход 9,0%, чистота 95,5%, СФХ: R_t = 4,631, ЭИ = 100%, [α]^{26,9}_D = +156,571 (ДМСО, с = 0,175 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 2,0, 8,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 1,2, 7,6 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 402,1 [M+H]⁺. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (2 мл) и воде (15 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали *N*-[5-[(5*S*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-2-метилфенил]-5-(трифторметил)пиридин-2-амин (23,08 мг, 57,67 мкмоль, выход 10,0%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 6,469, ЭИ = 100%, [α]^{26,9}_D = -3,429 (ДМСО, с = 0,175 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 8,44 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,13 (dd, J = 1,6, 8,0 Гц, 1H), 6,63-6,55 (m, 2H), 5,68-5,63 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,29 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 402,1 [M+H]⁺.

I-308 и I-309

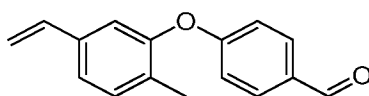


Стадия 1: 4-(5-бром-2-метилфенокси)бензальдегид



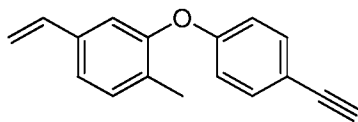
[00831] Смесь 5-бром-2-метилфенола (1 г, 5,35 ммоль, 1 экв.), 4-фторбензальдегида (1 г, 8,06 ммоль, 1,51 экв.) и K_2CO_3 (1,48 г, 10,69 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (4 мл) перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 10/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (50 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (50 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ЕтОАс = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/ЕтОАс = 10/1, R_f = 0,40), получая 4-(5-бром-2-метилфенокси)бензальдегид (1,5 г, 4,81 ммоль, выход 90,0%, чистота 93,4%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 9,94 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,30 (dd, J = 1,8, 8,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 2,16 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 291,1, 293,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2: 4-(2-Метил-5-винилфенокси)бензальдегид



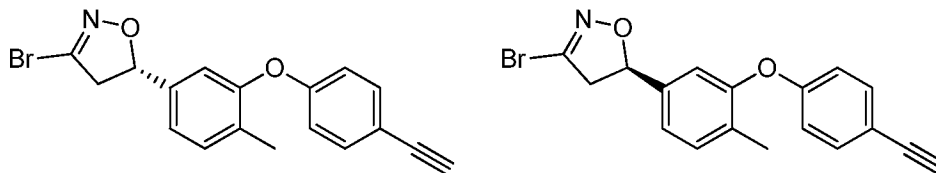
[00832] Смесь 4-(5-бром-2-метилфенокси)бензальдегида (1 г, 3,21 ммоль, 93,4% чистоты, 1 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (1 г, 6,49 ммоль, 1,10 мл, 2,02 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (140 мг, 191,33 мкмоль, 5,96е-2 экв.) и Cs₂CO₃ (3,14 г, 9,62 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 90 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,43) показала, что исходное вещество было почти израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 20/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,43), получая 4-(2-метил-5-винилфенокси)бензальдегид (800 мг, 2,52 ммоль, выход 78,5%, чистота 75,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,92 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,66 (dd, J = 10,8, 17,6 Гц, 1H), 5,70 (d, J = 17,6 Гц, 1H), 5,25 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 2,17 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 239,2 [M+H]⁺.

Стадия 3: 2-(4-этинилфенокси)-1-метил-4-винилбензол



[00833] Смесь 4-(2-метил-5-винил-фенокси)бензальдегида (300 мг, 944,26 мкмоль, 75% чистоты, 1 экв.), 1-диазо-1-диметоксифосфорил-пропан-2-она (360 мг, 1,87 ммоль, 1,98 экв.) и K₂CO₃ (360 мг, 2,60 ммоль, 2,76 экв.) в MeOH (4 мл) перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ, ТСХ: ПЭ, R_f = 0,40), получая 2-(4-этинилфенокси)-1-метил-4-винилбензол (150 мг, 608,22 мкмоль, выход 64,4%, чистота 95,0%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,44 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 10,9, 17,6 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 17,5 Гц, 1H), 5,22 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

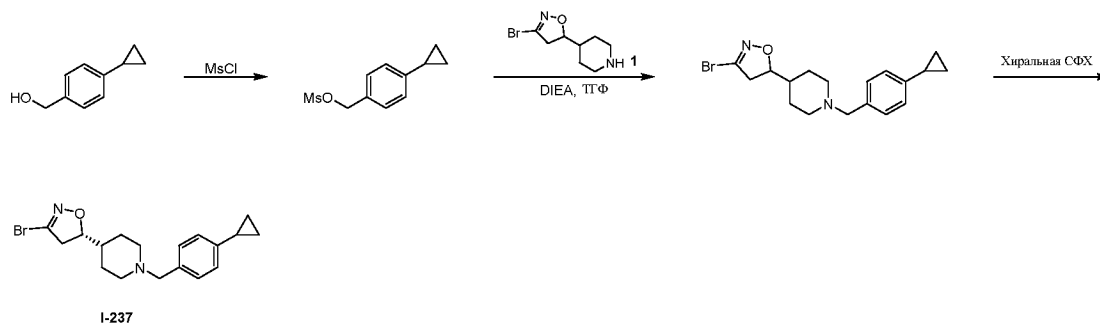
Стадия 4: (5*S*)-3-Бром-5-[3-(4-этинилфенокси)-4-метилфенил]-4,5-дигидроизоксазол и (5*R*)-3-бром-5-[3-(4-этинилфенокси)-4-метилфенил]-4,5-дигидроизоксазол



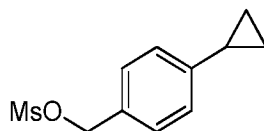
[00834] Смесь 2-(4-этинилфенокси)-1-метил-4-винилбензола (150 мг, 608,22 мкмоль, 95% чистоты, 1 экв.), дибромметанона оксима (150 мг, 739,53 мкмоль, 1,22 экв.) и NaHCO_3 (500 мг, 5,95 ммоль, 9,79 экв.) в EtOAc (4 мл) перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,45). Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250мм*30мм, 5мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$]; В%: 35%-35%), в результате чего получали пик 1 и пик 2. Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*S*)-3-бром-5-[3-(4-этинилфенокси)-4-метилфенил]-4,5-дигидроизоксазол (42,34 мг, 118,86 мкмоль, выход 19,5%, чистота 100,0%, СФХ: R_t = 4,321, ЭИ = 99,90%, $[\alpha]^{22,3}_D = -147,27$ (MeOH, $c = 0,110$ г/100 мл)) в виде бесцветной смолы. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ч./млн. 7,44 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,8, 7,9$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 5,61 (dd, $J = 9,2, 10,8$ Гц, 1H), 3,58 (dd, $J = 10,8, 17,2$ Гц, 1H), 3,18 (dd, $J = 9,2, 17,2$ Гц, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-ЖХМС m/z 356,1, 358,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[3-(4-этинилфенокси)-4-метилфенил]-4,5-дигидроизоксазол (47,98 мг, 133,14 мкмоль, выход 21,9%, чистота 98,8%, СФХ: R_t = 4,811, ЭИ = 98,48%, $[\alpha]^{22,1}_D = +144,00$ (MeOH, $c = 0,100$ г/100 мл)) в виде бесцветной камеди. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,44 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,8, 7,9$

Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Гц, 2H), 5,61 (dd, $J = 9,2, 10,7$ Гц, 1H), 3,58 (dd, $J = 10,8, 17,2$ Гц, 1H), 3,18 (dd, $J = 9,0, 17,2$ Гц, 1H), 3,03 (s, 1H), 2,21 (s, 3H); ЭР-СЖХМ m/z 356,1, 358,1 $[M+H]^+$.

I-237

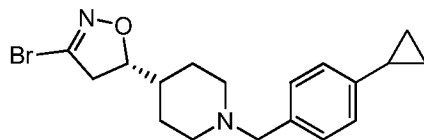


Стадия 1: (4-Циклопропилфенил)метилметансульфонат



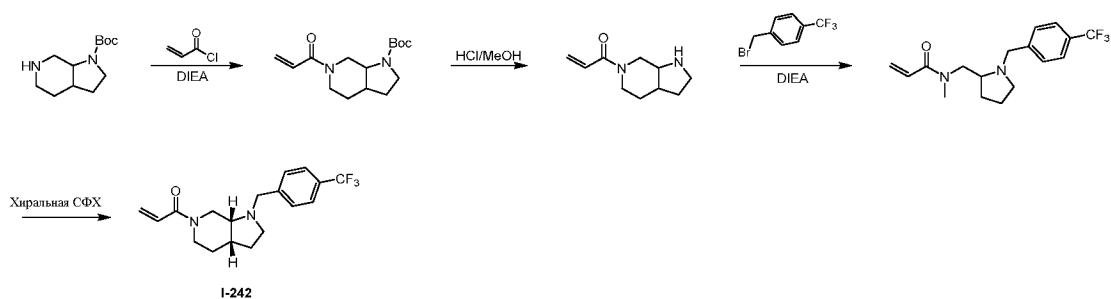
[00835] К раствору (4-циклопропилфенил)метанола (300 мг, 2,02 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли Et_3N (614,51 мг, 6,07 ммоль, 845,27 мкл, 3 экв.) и MsCl (278,26 мг, 2,43 ммоль, 188,01 мкл, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, $R_f = 0,47$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. К ледяной воде медленно добавляли реакционную смесь и смесь доводили рН до 7-8 насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Смесь подвергали экстракции с помощью ЕтОАс (30 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая (4-циклопропилфенил)метилметансульфонат (300 мг, 1,06 ммоль, выход 52,4%, чистота 80,0%) в виде желтого масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,35 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,37 (q, $J = 7,3$ Гц, 3H), 3,18-3,05 (m, 2H), 1,91 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 1,09-1,01 (m, 1H), 0,98 (dd, $J = 1,8, 8,4$ Гц, 1H), 0,76-0,68 (m, 2H).

Стадия _____ 2: (S)3-бром-5-[1-[(4-циклопропилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

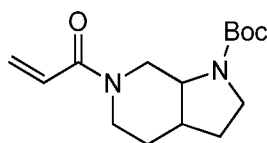


[00836] К раствору 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (400 мг, 1,04 ммоль, 1 экв., ТФУ) в ТГФ (8 мл) добавляли Et₃N (629,65 мг, 6,22 ммоль, 866,09 мкл, 6,00 экв.) и (4-циклопропилфенил)метилметансульфонат (293,35 мг, 1,04 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 28 °С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 3/1, R_f = 0,40) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 mM NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 55%-85%, 10 мин), и далее проводили лиофилизацию, получая продукт. Этот продукт отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O EtOH]; В%: 25%-25%), в результате чего получали пик 1 (R_t = 1,333 мин, ЭИ = 99,06%) и пик 2 (R_t = 1,417 мин, ЭИ = 94,90%). Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (20 мл) и H₂O (40 мл) и лиофилизировали, получая (S)-3-бром-5-[1-[(4-циклопропилфенил)метил]-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (38,52 мг, 106,03 мкмоль, выход 10,2%, чистота 100,0%, R_t = 1,417, ЭИ = 94,90%, [α]²³_D = -87,500 (c = 0,032 г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,21 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,03 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,17 (dd, J = 10,6, 17,2 Гц, 1H), 3,03-2,91 (m, 3H), 2,08-1,92 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,84 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,62 (dd, J = 3,8, 7,0 Гц, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,47-1,38 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,71-0,67 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 363,2, 365,2 [M+H]⁺.

I-242

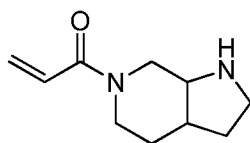


Стадия 1: *трет*-бутил-6-проп-2-еноил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилат



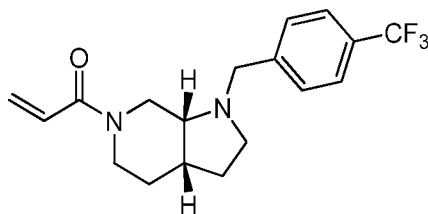
[00837] К раствору *трет*-бутил-2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидропирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (1 г, 4,42 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (1,71 г, 13,26 ммоль, 2,31 мл, 3 экв.) и проп-2-еноилхлорид (599,88 мг, 6,63 ммоль, 540,44 мкл, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,45$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Смесь гасили водой (30 мл) и проводили экстракцию с помощью ДХМ (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,45$), получая *трет*-бутил-6-проп-2-еноил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилат (1,1 г, 3,81 ммоль, выход 86,1%, чистота 97,0%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 6,68 (dd, $J = 10,5, 16,6$ Гц, 1H), 6,34-6,30 (m, 1H), 5,69 (d, $J = 10,4$ Гц, 1H), 3,98 (dd, $J = 5,3, 14,2$ Гц, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,38 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,50-2,38 (m, 2H), 1,90 (d, $J = 4,9$ Гц, 3H), 1,58 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 1,46 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 281,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-(1,2,3,3а,4,5,7,7а-октагидропирроло[2,3-с]пиридин-6-ил)проп-2-ен-1-он



[00838] Смесь *трет*-бутил-6-проп-2-еноил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (1,1 г, 3,81 ммоль, 1 экв.) в ТФУ (4 мл) и ДХМ (10 мл) перемешивали в атмосфере N₂ при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 1-(1,2,3,3а,4,5,7,7а-октагидропирроло[2,3-с]пиридин-6-ил)проп-2-ен-1-он (1,1 г, 3,70 ммоль, выход 97,2%, 99,0%, ТФУ) в виде желтого масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 6,70-6,45 (m, 1H), 6,20 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,81 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 3,88 (s, 1H), 3,63-3,41 (m, 2H), 3,32 (d, J = 15,7 Гц, 1H), 3,20 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,66-2,55 (m, 1H), 2,34-2,22 (m, 1H), 1,93 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 1,73 (d, J = 10,4 Гц, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 181,2 [M+H]⁺ H.

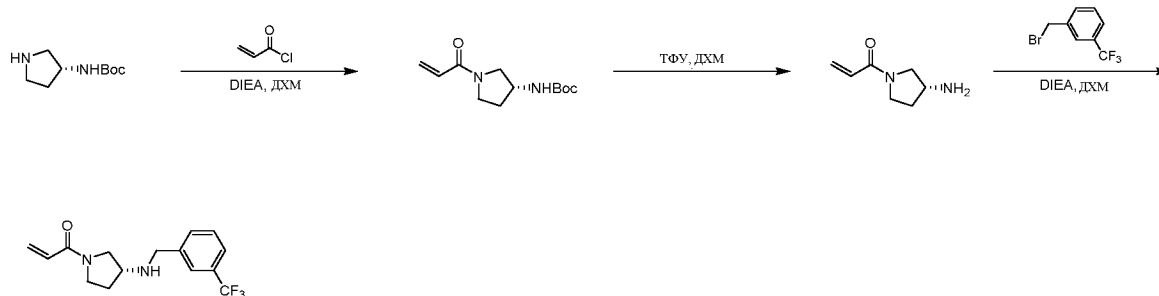
Стадия 3: 1-[(3аR,7аR)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ил]проп-2-ен-1-он



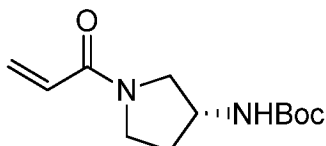
[00839] К раствору 1-(1,2,3,3а,4,5,7,7а-октагидропирроло[2,3-с]пиридин-6-ил)проп-2-ен-1-она (400 мг, 1,35 ммоль, 1 экв., ТФУ) в ДХМ (10 мл) добавляли DIEA (1,04 г, 8,07 ммоль, 1,41 мл, 6 экв.) и 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (321,67 мг, 1,35 ммоль, 207,53 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и проводили экстракцию с помощью ДХМ (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, R_f = 0,35), получая продукт. Этот продукт отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃·H₂O/EtOH]; В%: 20%-20%), в результате чего получали пик 1 (R_t = 2,662 мин, ЭИ = 99,87%) и пик 2 (R_t = 2,968 мин, ЭИ = 99,72%). Пик 1 очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% NH₃·H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)

-ACN]; В%: 44%-74%, 10 мин) с последующей лиофилизацией, получая 1-[(3*aR*,7*aR*)-1-[[4-(трифторметил)фенил]метил]-3,3*a*,4,5,7,7*a*-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил]проп-2-ен-1-он (14,24 мг, 42,08 мкмоль, выход 3,1%, чистота 100,0%, СФХ: $R_f = 2,662$, ЭИ = 99,87%, $[\alpha]^{23,1D} = +20,689$ (MeOH, $c = 0,029$ г/100 мл)) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 7,60-7,47 (m, 2H), 7,39 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 6,61 (dd, $J = 10,6, 16,8$ Гц, 1H), 6,67-6,17 (m, 1H), 5,77-5,46 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 4,06-3,89 (m, 1H), 3,86-3,59 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,39-3,28 (m, 1H), 3,25-3,11 (m, 1H), 3,02-2,82 (m, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,78 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 339,2 [M+H].

I-386



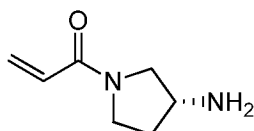
Стадия 1: *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил]карбамат



[00840] К раствору *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]карбамата (2 г, 10,74 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (25 мл) по каплям добавляли DIEA (5,94 г, 45,93 ммоль, 8 мл, 4,28 экв.) и проп-2-еноилхлорид (1,22 г, 13,49 ммоль, 1,1 мл, 1,26 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,24$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (50 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 1/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 1/1, $R_f = 0,24$), в результате чего получали *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил]карбамат (2 г, 7,49 ммоль, выход

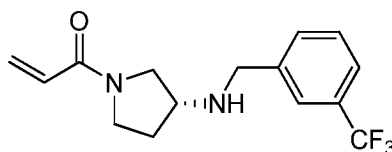
69,8%, чистота 90,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 6,58 (dt, $J = 10,4, 17,3$ Гц, 1H), 6,26 (td, $J = 2,3, 16,8$ Гц, 1H), 5,74 (td, $J = 2,5, 10,3$ Гц, 1H), 4,20-4,08 (m, 1H), 3,88-3,54 (m, 3H), 3,47-3,33 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 1H), 2,00-1,84 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); ЭР-ЖХМС m/z 241,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он



[00841] К раствору *трет*-бутил-N-[(3R)-1-проп-2-еноилпирролидин-3-ил]карбамата (200 мг, 749,07 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (2,31 г, 20,26 ммоль, 1,5 мл, 27,05 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 1 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,05$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (105 мг, 413,05 мкмоль, выход 55,1%, чистота не определена, ТФУ) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ ppm 6,67-6,53 (m, 1H), 6,35-6,26 (m, 1H), 5,79 (dd, $J = 1,7, 10,5$ Гц, 1H), 4,02-3,69 (m, 4H), 3,68-3,62 (m, 1H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,22-2,04 (m, 1H).

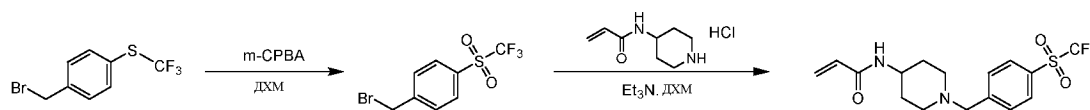
Стадия 3: 1-[(3R)-3-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он



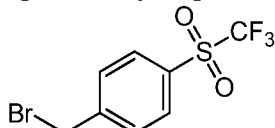
[00842] К раствору 1-[(3R)-3-аминопирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она (105 мг, 749,02 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли DIEA (742,00 мг, 5,74 ммоль, 1 мл, 7,66 экв.) и 1-(бромметил)-3-(трифторметил)бензол (180 мг, 753,04 мкмоль, 114,65 мкл, 1,01 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/ЕtОAc = 1/1, $R_f = 0,08$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано. Реакционную смесь разбавляли H_2O (20 мл) и подвергали экстракции с помощью EtOAc (20 мл x 3). Органический слой сушили

над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм* 4мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl)- ACN]; В%: 12%-32%, 10 мин). Целевое соединение подщелачивали насыщенным водным NaHCO_3 до $\text{pH} = 8$ и проводили экстракцию EtOAc (50 мл x 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который растворяли в MeCN (10 мл) и воде (10 мл) и лиофилизировали, получая 1-[(3*R*)-3-[[3-(трифторметил)фенил]метиламино] пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он (17,41 мг, 58,36 мкмоль, выход 7,8%, чистота 100,0%, ($[\alpha]^{24,5}_{\text{D}} = +34,783$ (MeOH , $c = 0,023$ г/100 мл)) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 6,58 (ddd, $J = 10,6, 14,5, 16,8$ Гц, 1H), 6,32-6,22 (m, 1H), 5,78-5,69 (m, 1H), 3,90-3,87 (m, 2H), 3,86-3,68 (m, 2H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 3H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,97-1,78 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 299,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-246

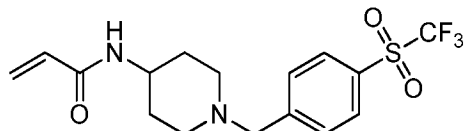


Стадия 1: 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфонил)бензол



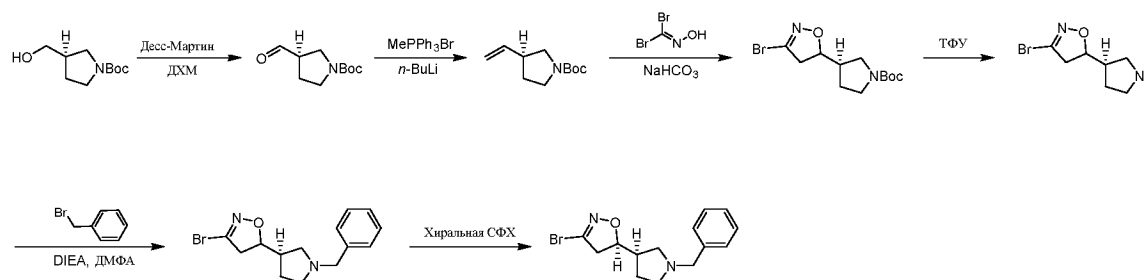
[00843] К раствору 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфанил)бензола (250 мг, 922,18 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли *m*-CPBA (1,09 г, 5,35 ммоль, чистота 85%, 5,80 экв.). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли нас. водный раствор NaHCO_3 до $\text{pH} = 8$ и разбавляли H_2O (20 мл), экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/ EtOAc = 1/0 до 9/1, ТСХ: ПЭ/ EtOAc = 3/1, $R_f = 0,65$), получая 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфонил)бензол (240 мг, 791,83 мкмоль, выход 85,9%, чистота 100,0%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 8,03 (d, $J = 8,3$ Гц, 2H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 4,54 (s, 2H).

Стадия 2: *N*-[1-[[4-(Трифторметилсульфонил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамид

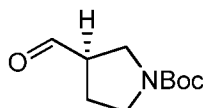


[00844] К раствору 1-(бромметил)-4-(трифторметилсульфонил)бензола (100 мг, 329,93 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (15 мл) добавляли *N*-(4-пиперидил)проп-2-енамид (81,78 мг, 428,91 мкмоль, 1,3 экв., HCl) и Et₃N (100,16 мг, 989,79 мкмоль, 137,77 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 * 25 мм * 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% NH₃H₂O+10 мМ NH₄HCO₃)-ACN]; В%: 32%-62%, 10 мин). Желаемой фракцией была лиофилизация с получением *N*-[1- [[4-(трифторметилсульфонил)фенил]метил]-4-пиперидил]проп-2-енамида (20,59 мг, 54,70 мкмоль, выход 16,6%, чистота 100,0%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,99 (d, *J* = 8,3 Гц, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,30 (dd, *J* = 1,2, 16,9 Гц, 1H), 6,13-6,03 (m, 1H), 5,66 (dd, *J* = 1,5, 10,3 Гц, 1H), 5,46-5,25 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,81 (d, *J* = 11,7 Гц, 2H), 2,22 (t, *J* = 10,5 Гц, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,5 Гц, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H); ЭР-ЖХМС *m/z* 377,2 [M+H]⁺.

I-248



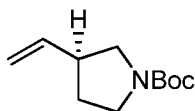
Стадия 1: *трет*-бутил-(3*R*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат



[00845] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(гидроксиформил)пирролидин-1-карбоксилата (8 г, 39,75 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (20,23 г, 47,70 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20°С в течение 4 ч. ТСХ (ПЭ/ЕтОАс = 3/1, R_f =

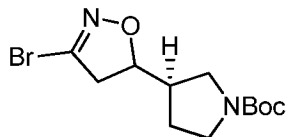
0,30) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (500 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (400 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,30), получая трет-бутил-(3*R*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (6 г, 28,61 ммоль, выход 72,0%, чистота 95%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 9,65 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 3,66 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,24-2,03 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)

Стадия 2: трет-бутил-(3*S*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилат



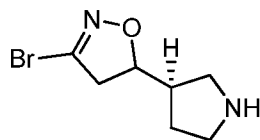
[00846] К раствору метил(трифенил)фосфония бромид (2,45 г, 6,87 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (30 мл), охлажденному до -65 °С, добавляли *n*-BuLi (2,75 мл, 2,5 М, 1,2 экв.) по каплям в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до -65 °С и медленно добавляли раствор трет-бутил-(3*R*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (1,2 г, 5,72 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (4 мл). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч в атмосфере N₂. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,59) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления NH₄Cl (50 мл), подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 10/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 10/1, R_f = 0,59), получая трет-бутил-(3*S*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилат (1,05 г, 4,79 ммоль, выход 83,7%, чистота 90%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 5,84-5,66 (m, 1H), 5,08 (d, *J* = 17,1 Гц, 1H), 5,01 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 3,58-3,37 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 1H), 2,02-1,94 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 3: *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат



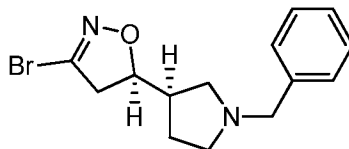
[00847] К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-винилпирролидин-1-карбоксилата (1,05, 4,79 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (20 мл) добавляли NaHCO₃ (4,02 г, 47,90 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (1,17 г, 5,75 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,34) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (50 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилат (1,2 г, 3,38 ммоль, выход 70,6%, чистота 90%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ppm 4,75-4,48 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 3H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,99-2,81 (m, 1H), 2,45-2,27 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 1H), 1,68-1,45 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Стадия 4: 3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол



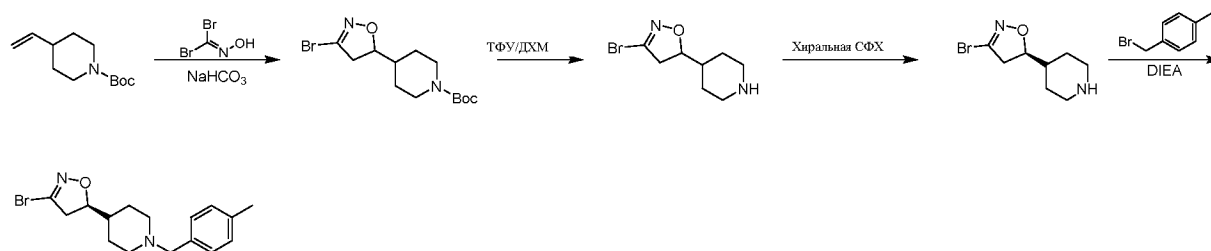
[00848] К раствору *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 845,88 мкмоль, 1 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,35 мл, 18,23 ммоль), и смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 3-бром-5-[(3*R*)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазол (300 мг, 810,56 мкмоль, выход 95,8%, чистота 90%, ТФУ) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,82-4,41 (m, 1H), 3,47-2,82 (m, 6H), 2,59-2,39 (m, 1H), 2,15-1,94 (m, 1H), 1,87-1,45 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H).

Стадия 5: (5R)-5-[(3R)-1-Бензилпирролидин-3-ил]-3-бром-4,5-дигидроизоксазол

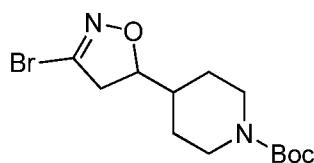


[00849] К раствору 3-бром-5-[(3R)-пирролидин-3-ил]-4,5-дигидроизоксазола (300 мг, 810,56 мкмоль, 1 экв., ТФУ) в ДМФА (3 мл) добавляли DIEA (523,79 мг, 4,05 ммоль, 705,91 мкл, 5 экв.) и бромметилбензол (207,95 мг, 1,22 ммоль, 144,41 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления воды (40 мл), проводили экстракцию с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150*30 мм* 4 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% HCl) -ACN]; В%: 11%-31%, 9 мин]; В%: 60%-90%, 10 мин), получая остаток, который разделяли с помощью СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 50%-50%, мин), получая (5R)-5-[(3R)-1-бензилпирролидин-3-ил]-3-бром-4,5-дигидроизоксазол (55,80 мг, 179,02 мкмоль, 22,1%, выход 99,2% чистоты, СФХ: R_t = 3,958 мин, ЭИ = 99,4%; [α]^{29,0}_D = -78,0, MeOH, c = 0,123 г/100мл) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 7,35-7,27 (m, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 4,66 (t, J = 6,7, 9,6 Гц, 1H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,65 (t, J = 5,3, 8,7 Гц, 1H), 2,60-2,47 (m, 3H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,12-1,92 (m, 1H), 1,74-1,54 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 308,8, 310,8 [M+H]⁺.

I-269

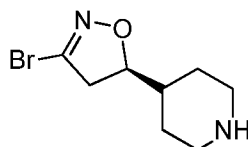


Стадия 1: трет-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат



[00850] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-4-винилпиперидин-1-карбоксилата (14,5 г, 65,19 ммоль, 1 экв.) в EtOAc (200 мл) добавляли NaHCO₃ (54,77 г, 651,92 ммоль, 10 экв.) и дибромметанона оксим (15,87 г, 78,23 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 12 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25), получая *tert*-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (14 г, 39,91 ммоль, выход 61,2%, чистота 95%) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 4,54-4,41 (m, 1H), 4,26-4,10 (m, 2H), 3,20 (dd, J = 10,8, 17,1 Гц, 1H), 2,94 (dd, J = 8,8, 17,1 Гц, 1H), 2,67 (s, 2H), 1,82 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,55 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,25-1,14 (m, 2H).

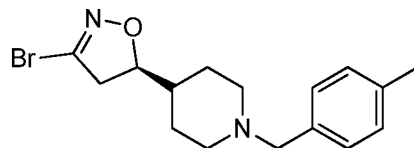
Стадия 2: (5R)-3-Бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол



[00851] К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-4-(3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксилата (14 г, 39,91 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (90 мл) добавляли ТФУ (46,20 г, 405,19 ммоль, 30 мл, 10,15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 2 ч. ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, R_f = 0,25) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали остаток, который растворяли в ДХМ (100 мл), доводили pH до 8-9 твердым Na₂CO₃, затем фильтровали. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали остаток, который отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250мм*30мм, 10мкм); подвижная фаза: [0,1% NH₃H₂O EtOH]; В%: 30%-

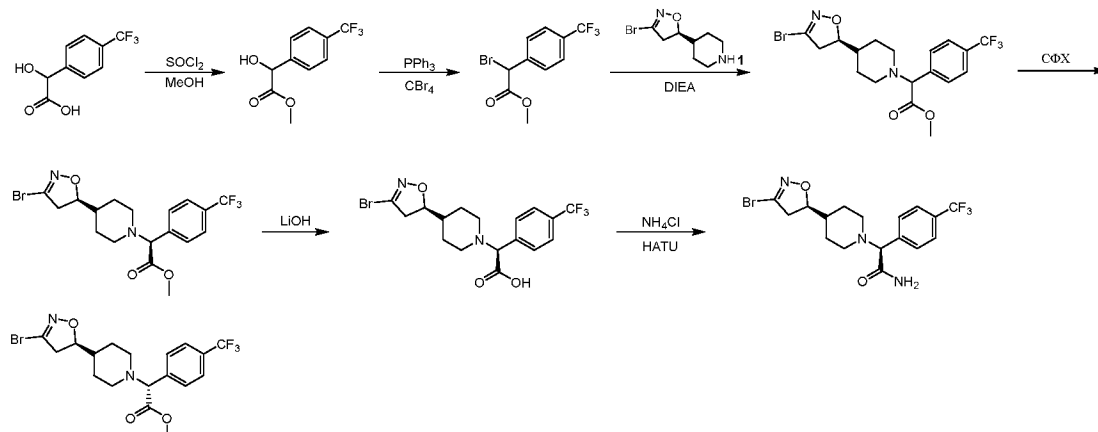
30%, мин), в результате чего получали пик 1 ($R_t = 4,075$ мин) и пик 2 ($R_t = 4,401$ мин). Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазол (2,5 г, 9,89 ммоль, выход 24,8%, чистота 92,2%, СФХ : $R_t = 4,401$ мин, ЭИ = 94,50%) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 4,50-4,34 (m, 1H), 3,32 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 3,05 (dd, $J = 8,8, 17,6$ Гц, 1H), 2,91 (d, $J = 11,5$ Гц, 2H), 2,38 (q, $J = 10,0$ Гц, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,41 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 1,13-0,96 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 233,1, 235,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3: (5*R*)-3-Бром-5-[1-(*p*-толилметил)-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол

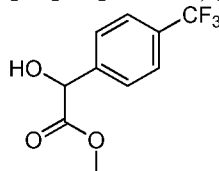


[00852] К перемешиваемому раствору (5*R*)-3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (70 мг, 276,87 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли DIEA (71,57 мг, 553,74 мкмоль, 96,45 мкл, 2 экв.) и 1-(бромметил)-4-метилбензол (53,80 мг, 290,71 мкмоль, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN]; В%: 50%-80%, 10 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали (5*R*)-3-бром-5-[1-(*p*-толилметил)-4-пиперидил]-4,5-дигидроизоксазол (27,91 мг, 82,76 мкмоль, выход 29,9%, чистота 100%, $[\alpha]^{18,2}_{\text{D}} = -164,0$ (MeOH, $c = 0,10$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,22-7,04 (m, 4H), 4,51-4,37 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,28 (d, $J = 10,5$ Гц, 1H), 3,07 (dd, $J = 8,8, 17,6$ Гц, 1H), 2,79 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,66 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 337,2, 339,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

I-297

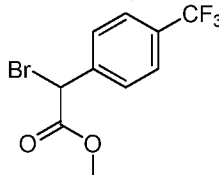


Стадия 1: Метил-2-гидрокси-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат



[00853] К раствору 2-гидрокси-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (4,5 г, 20,44 ммоль, 1 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли ДМФА (747,02 мг, 10,22 ммоль, 786,34 мкл, 0,5 экв.) и SOCl_2 (4,86 г, 40,88 ммоль, 2,97 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при 70 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,41$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось два новых пятна. Смесь концентрировали и затем добавляли нас. водный раствор NaHCO_3 (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 3/1, $R_f = 0,41$), получая метил-2-гидрокси-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат (4,7 г, 16,06 ммоль, выход 78,6%, чистота 80,0%) в виде белой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,65-7,62 (m, 2H), 7,58-7,56 (m, 2H), 5,25 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H).

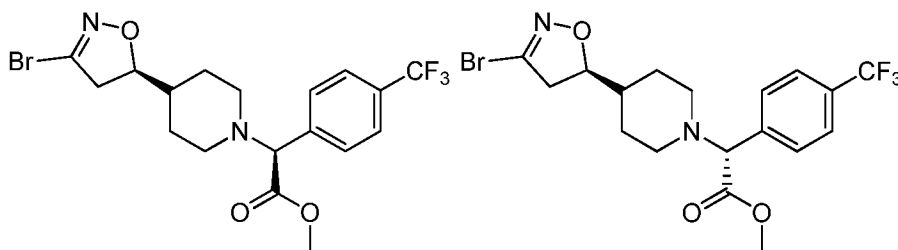
Стадия 2: Метил-2-бром-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат



[00854] К раствору метил-2-гидрокси-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетата (4,7 г, 16,06 ммоль, чистота 80%, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли PPh_3 (4,21 г, 16,06 ммоль, 1 экв.) при

0 °С, затем добавляли CBr_4 (5,32 г, 16,06 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при 25 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (ПЭ/EtOAc = 5/1, $R_f = 0,72$) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано и образовалось два новых пятна. Смесь концентрировали и затем добавляли воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 1/0 до 5/1, $R_f = 0,72$), получая метил-2-бром-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат (4,3 г, 11,58 ммоль, выход 72,1%, чистота 80,0%) в виде жидкости светло-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ ppm 7,69-7,66 (m, 2H), 7,64-7,62 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

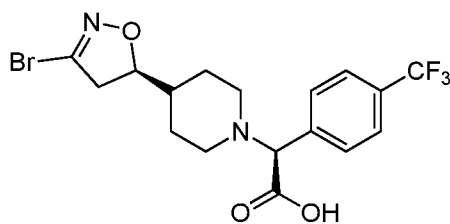
Стадия 3: Метил-(2*S*)-2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат и метил-(2*R*)-2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат



[00855] К перемешиваемому раствору 3-бром-5-(4-пиперидил)-4,5-дигидроизоксазола (2,5 г, 6,48 ммоль, 90% чистоты, 1 экв., ТФУ) в ДМФА (30 мл) добавляли DIEA (4,19 г, 32,41 ммоль, 5,65 мл, 5 экв.) и метил-2-бром-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат (2,53 г, 6,81 ммоль, 80% чистоты, 1,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 15 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), затем проводили экстракцию с помощью EtOAc (50 мл x 4). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали, получая остаток, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (от ПЭ/EtOAc = 100/1 до 3/1, ТСХ: ПЭ/EtOAc = 3/1, $R_f = 0,50$), затем отделяли посредством СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH]; В%: 20%-20%, мин), получая пик 1 ($R_t = 2,651$ мин) и пик 2 ($R_t = 2,911$ мин). Пик 1 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали

метил-(2*S*)-2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат (250 мг, 556,47 мкмоль, выход 8,6%, чистота 100%, СФХ: $R_t = 2,651$ мин, ЭИ = 97,5%, $[\alpha]^{20,8}_D = -113,511$ (MeOH, $c = 0,125$ г/100 мл)) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,74 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,61 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,72-3,53 (m, 3H), 3,29-3,25 (m, 1H), 3,07 (d, $J = 8,7, 17,5$ Гц, 1H), 2,82 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 2,69 (d, $J = 10,2$ Гц, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H), 1,64 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,56-1,44 (m, 2H), 1,31-1,14 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 449,0, 451,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Н. Пик 2 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который лиофилизировали, в результате чего получали метил-(2*R*)-2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетат (250 мг, 556,47 мкмоль, выход 8,6%, чистота 100%, СФХ: $R_t = 2,911$ мин, ЭИ = 98,3%, $[\alpha]^{20,8}_D = -50,377$ (MeOH, $c = 0,175$ г/100 мл)) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,73 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 4,52-4,38 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,68-3,58 (m, 3H), 3,30-3,26 (m, 1H), 3,06 (dd, $J = 8,7, 17,5$ Гц, 1H), 2,82 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 2,69 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,69 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 1,56-1,40 (m, 2H), 1,29-1,16 (m, 2H); ЭР-ЖХМС m/z 449,1, 451,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ Н.

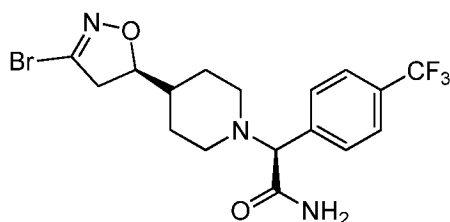
Стадия 4: (2*S*)-2-[4-[(5*R*)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусная кислота



[00856] К перемешиваемому раствору метил-(2*S*)-2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетата (140,00 мг, 311,62 мкмоль, 100% чистота, 1 экв.) в *i*-PrOH (1,5 мл)/ТГФ (1,5 мл)/вода (1,5 мл) добавляли LiOH (22,39 мг, 934,87 мкмоль, 3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, получая (2*S*)-2-[4-[(5*R*)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусную кислоту (150 мг, неочищенная) в виде твердого вещества желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ ppm 7,63-

7,47 (m, 4H), 4,50-4,36 (m, 1H), 3,49 (d, $J = 4,6$ Гц, 1H), 3,32-3,18 (m, 3H), 3,11-2,99 (m, 1H), 1,87 (t, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,73-1,52 (m, 2H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,18-1,09 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 435,0, 437,0 $[M+H]^+$.

Стадия 5: (2S)-2-[4-[(5R)-3-Бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид



[00857] К перемешиваемому раствору (2S)-2-[4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (40 мг, 91,90 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли NH_4Cl (14,75 мг, 275,71 мкмоль, 3 экв.), $NATU$ (69,89 мг, 183,81 мкмоль, 2 экв.) и $DIEA$ (59,39 мг, 459,52 мкмоль, 80,04 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Welch Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (10 мМ NH_4HCO_3)- ACN]; В%: 33%-53%, 15 мин). Желаемую фракцию лиофилизировали, в результате чего получали (2S)-2-[4-[(5R)-3-бром-4,5-дигидроизоксазол-5-ил]-1-пиперидил]-2-[4-(трифторметил)фенил]ацетамид (9,04 мг, 20,82 мкмоль, выход 22,65%, чистота 100%, $[\alpha]^{21,2}_D = -86,0$ (MeOH, $c = 0,100$ г/100 мл)) в виде твердого вещества белого цвета. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ ppm 7,69-7,60 (m, 4H), 4,50 (dt, $J = 6,5, 9,6$ Гц, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,30-3,23 (m, 1H), 3,14 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,69 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,87-1,68 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 3H), 1,45-1,31 (m, 1H); ЭР-ЖХМС m/z 434,0, 436,0 $[M+H]^+$.

Пример 2. Анализ ингибирования TEAD

[00858] Ингибирование TEAD может быть проанализировано с использованием клеточной линии Hippo Pathway TEAD Reporter – MCF7 Cell Line (BPS Bioscience, номер по каталогу: 60618).

Справочная информация

[00859] Путь Hippo регулирует клеточную пролиферацию и гибель клеток. Он активируется высокой плотностью клеток и клеточным стрессом, чтобы остановить пролиферацию клеток и индуцировать апоптоз. Путь Hippo млекопитающего включает киназы MST и киназы LATS. При активации пути Hippo киназы MST фосфорилируют киназы LATS, которые фосфорилируют коактиваторы транскрипции YAP и TAZ. Нефосфорилированные YAP и TAZ остаются в ядре и взаимодействуют с транскрипционными факторами TEAD/TEF, чтобы активировать транскрипцию гена, стимулирующего клеточный цикл. Однако при фосфорилировании YAP и TAZ рекрутируются из ядра в цитозоль, так что транскрипция YAP и TAZ-зависимого гена отключается. Дисфункция пути Hippo часто обнаруживается при раке человека, и его подавление коррелирует с агрессивными свойствами раковых клеток и плохим прогнозом.

Описание

[00860] Клеточная линия с репортером TEAD – MCF7 – содержит ген люциферазы светлячков под контролем чувствительных к TEAD элементов, стабильно интегрированный в клеточную линию рака молочной железы человека, MCF7. Внутри клеток базальный нефосфорилированный YAP/TAZ остается в ядре и индуцирует конститутивную экспрессию репортера люциферазы. Клеточная линия валидирована для ингибирования экспрессии репортера люциферазы активаторами пути Hippo.

Область применения

- Мониторинг активности пути Hippo.
- Скрининг на активаторы или ингибиторы пути Hippo.

Формат

[00861] Каждый флакон содержит ~ 1,5 X 10⁶ клеток в 1 мл 10% ДМСО.

Хранение

[00862] Сразу после получения хранят в жидком азоте.

Общие условия культивирования

[00863] Размораживающая среда Thaw Medium 1 (BPS Bioscience №60187) + 10 мкг/мл инсулина (Sigma-Aldrich № I0516): Среда MEM (Hyclone #SH30024.01) с добавлением 10% FBS (Invitrogen #26140-079), 1% не являющихся незаменимыми аминокислот (Hyclone #SH30238.01), 1 мМ пирувата Na (Hyclone #SH30239.01), 1% пенициллина/стрептомицина (Hyclone SV30010.01) плюс 10 мкг/мл инсулина (Sigma-

Aldrich # I0516)

[00864] Росточная среда Growth Medium 1B (BPS Bioscience №79531) + 10 мкг/мл инсулина (Sigma-Aldrich № I0516): Размораживающая среда Thaw Medium 1 (BPS кат. №60187) + 10 мкг/мл инсулина (Sigma-Aldrich № I0516) и 400 мкг/мл генетицина (Invitrogen №11811031).

[00865] Клетки следует выращивать при 37°C с 5% CO₂ с использованием Growth Medium 1B с 10 мкг/мл инсулина. Может потребоваться регулировка процентного содержания CO₂ в инкубаторе в зависимости от уровня NaHCO₃ в базальной среде.

[00866] Чтобы разморозить клетки, рекомендуется быстро разморозить замороженные клетки из жидкого азота в водяной бане с температурой 37°C, перенести их в пробирку, содержащую 10 мл среды Thaw Medium 1 + инсулин (без генетицина), центрифугировать клетки, ресуспендировать клетки в предварительно нагретой среде Thaw Medium 1 + инсулин (без генетицина), перенести ресуспендированные клетки в колбу T25 и культивировать в инкубаторе CO₂ при 37°C в течение ночи. На следующий день заменяют среду на свежую размораживающую среду Thaw Medium 1 + инсулин (без генетицина) и продолжают выращивать культуру в CO₂-инкубаторе при 37 °C до тех пор, пока клетки не будут готовы к расщеплению. При первом прохождении производят замену среды на Growth Medium 1B + 10 мкг/мл инсулина (включая Thaw Medium 1, инсулин и генетицин). Клетки должны быть разделены, прежде чем они достигнут полного слияния.

[00867] Для прохождения клеток промывают клетки фосфатно-солевым буфером (PBS) и отделяют клетки от емкости с культурой с помощью 0,25% трипсина/ЭДТА. Добавляют Growth Medium 1B + 10 мкг/мл инсулина (включая среду для размораживания Thaw Medium 1, инсулин и генетицин) и переносят в пробирку, центрифугируют клетки, затем ресуспендируют клетки и высевают соответствующие аликвоты клеточной суспензии в новые емкости для культивирования. Соотношения при субкультивировании: 1:5 до 1:10 еженедельно.

[00868] Для замораживания клеток клетки промывают фосфатно-солевым буфером (PBS) и отделяют клетки от емкости с культурой с помощью трипсина/ЭДТА. Добавляют Growth Medium 1B + 10 мкг/мл инсулина (включая Thaw Medium 1, инсулин и генетицин) и переносят в пробирку, центрифугируют клетки и ресуспендируют в замораживающей среде (10% ДМСО + 90% FBS). Помещают на ночь в условия с температурой -80 °C и на

следующий день помещают в жидкий азот. В качестве альтернативы, флаконы могут быть помещены непосредственно в жидкий азот.

Функциональная валидация и эффективность анализа

[00869] Следующие анализы рассчитаны на 96-луночный формат. Для выполнения анализа в различных форматах культуры тканей необходимо соответствующим образом масштабировать номер клетки и объем реагента.

Материалы, необходимые для культур клеток, но не поставляемые

- Размораживающая среда Thaw Medium 1 (BPS Bioscience №60187) + 10 мкг/мл инсулина
- Ростовая среда Growth Medium 1B (BPS Bioscience # 79531) + 10 мкг/мл инсулина
- Раствор инсулина из поджелудочной железы крупного рогатого скота (Sigma-Aldrich #: I0516)

Материалы, необходимые, но не поставляемые для клеточного анализа

- H₂O₂: активатор пути Нипро (активирует киназы MST)
- Инсулин
- Среда для анализа: Thaw Medium 1 (BPS, кат. №60187) + 10 мкг/мл инсулина
- Раствор инсулина из поджелудочной железы крупного рогатого скота (Sigma-Aldrich, кат. №: I0516)
- Окадаевая кислота (BPS Bioscience #27047): активатор пути Нипро (активирует киназы MST). Готовят 10 мМ исходного раствора в ДМСО.
- 96-луночный планшет для культуры ткани или 96-луночный планшет с белым прозрачным дном с внесенной культурой ткани для анализа
- Система анализа люциферазы ONE-Step™ (BPS, кат. №60690)
- Люминометр

Тестирование микоплазмы

[00870] Клеточная линия была подвергнута скринингу с использованием набора для обнаружения микоплазмы VenorGeM на основе ПЦР (Sigma-Aldrich) для подтверждения отсутствия видов микоплазмы.

Ингибирование активности репортера TEAD активатором пути Нипро в репортере TEAD – клетках MCF7

1) TEAD-репортерные клетки MCF7 собирают из культуры в питательной среде и

высевают клетки с плотностью 35000 клеток на лунку в 96-луночный микропланшет с белым прозрачным дном в 45 мкл среды для анализа.

- 2) Инкубируют клетки при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение ночи.
- 3) Разводят маточный раствор активаторов (H₂O₂ или оокадеевой кислоты) в среде для анализа. В лунки добавляют 5 мкл разбавленных активаторов. Конечная концентрация ДМСО в среде для количественного определения составляет 0,1%.
- 4) В контрольные лунки добавляют 5 мкл аналитической среды с той же концентрацией ДМСО без активатора.
- 5) Добавляют 50 мкл среды для анализа с ДМСО в контрольные лунки без клеток (для определения фоновой люминесценции).
- 6) Проводят каждую обработку по меньшей мере в трех повторностях.
- 7) Инкубируют клетки при 37°C в CO₂-инкубаторе в течение 5-6 часов.
- 8) Выполняют анализ люциферазы с помощью системы анализа люциферазы ONE-Step™ в соответствии с предоставленным протоколом: Добавляют 100 мкл люциферазного реагента ONE-Step™ на лунку и взбалтывают при комнатной температуре в течение ~15 минут. Измеряют люминесценцию с помощью люминометра.
- 9) Анализ данных: Получают фоновую вычитаемую люминесценцию, вычитая среднюю фоновую люминесценцию (бесклеточные контрольные лунки) из показаний люминесценции во всех лунках.

[00871] Некоторые соединения тестировали в репортерном анализе TEAD и в H226 и H28. Эти данные приведены в таблице 2 ниже. **A:** EC50 < 0,1 мкМ; **B:** 0,1 мкМ ≤ EC50 ≤ 0,5 мкМ; **C:** EC50 > 0,5 мкМ.

Таблица 2. Данные *in vitro* для некоторых иллюстративных соединений

Соединение	Репортерный анализ TEAD EC50 (мкМ)	H226 EC50 (мкМ)	H28 EC50 (мкМ)
I-27	A	A	C
I-28	C	C	C
I-29	A	B	C
I-30	A	A	C
I-31	A	A	C
I-32	C	C	
I-33	A	A	C
I-34	C		
I-35	A	A	C
I-36	A	A	C
I-37	C	B	
I-38	C	C	
I-39	C	C	
I-40	A	A	C
I-41	C	C	
I-42	A	B	
I-43	C	C	
I-44	A	A	
I-45	A	A	
I-46	B	B	C
I-47	C	C	
I-48	C		
I-49	C	C	C
I-50	C	C	C
I-51	C	C	
I-52	B	B	
I-53	B	B	

I-54	C	C	
I-55	B	B	
I-56	C	C	
I-57	C	C	
I-58	C	C	
I-59	C	C	
I-60	B	A	
I-61	C	C	
I-62	A	A	
I-63	B	C	
I-64	A	A	
I-65	B	C	
I-66	C	C	
I-67	B	B	
I-68	B	C	
I-69	A	A	
I-70	A	A	
I-71	A	A	
I-72	B	A	
I-73	C	C	
изомер 2 I-74	C	C	C
изомер 1 I-74	B	A	C
изомер 2 I-75	B	A	C
изомер 1 I-75	C	B	C
изомер 2 I-76	B	B	C
изомер 1 I-76	C	C	
изомер 2 I-77	C	B	C
изомер 1 I-77	A	A	C
изомер 2 I-78	A	A	C
изомер 1 I-78	C	B	C

изомер 2 I-79	С	С	
изомер 1 I-79	С	С	
изомер 2 I-80	С	В	
изомер 1 I-80	В	А	
изомер 2 I-81	С	С	
изомер 1 I-81	С	А	
изомер 2 I-103	А	А	С
изомер 1 I-103	С	С	
изомер 2 I-166	С	А	С
изомер 1 I-166	С	В	
изомер 2 I-167	В	А	
изомер 1 I-167	А	А	С
изомер 2 I-168	С		
изомер 1 I-168	В	А	
изомер 2 I-169	С	С	
изомер 1 I-169	С	С	
изомер 2 I-170	А	А	С
изомер 1 I-170	С	В	
изомер 2 I-171	В	А	С
изомер 1 I-171	С	С	
изомер 2 I-172	С	С	
изомер 1 I-172	С	С	
изомер 2 I-173	С	С	
изомер 1 I-173	С	С	
изомер 2 I-174	С	В	
изомер 1 I-174	С	В	
изомер 2 I-175	А	А	С
изомер 1 I-175	С	В	
изомер 2 I-176	С	С	
изомер 1 I-176	С	С	

изомер 2 I-177	A	A	
изомер 1 I-177	C	B	
изомер 2 I-178	C	C	
изомер 1 I-178	C	C	
изомер 2 I-179	C	C	
изомер 1 I-179	C	C	
изомер 2 I-180	A	A	
изомер 1 I-180	C	B	
изомер 2 I-181	B	A	
изомер 1 I-181	C	B	
изомер 2 I-182	B	B	
изомер 1 I-182	A	A	
изомер 2 I-183	C	C	
изомер 1 I-183	B	B	
изомер 2 I-184	C	C	
изомер 1 I-184	C	C	
изомер 2 I-185	C	C	
изомер 1 I-185	C	C	
изомер 2 I-186	A	B	C
изомер 1 I-186	A	A	C
изомер 2 I-187	B	B	C
изомер 1 I-187	C	C	
изомер 2 I-188	C	C	
изомер 1 I-188	A	A	C
изомер 2 I-189	C	B	
изомер 1 I-189	A	A	C
I-149	C	B	
изомер 2 I-190	C	C	
изомер 1 I-190	A	B	
изомер 2 I-191	C	B	

изомер 1 I-191	A	A	
изомер 2 I-192	B	B	
изомер 1 I-192	B	B	
изомер 2 I-193	C	C	
изомер 1 I-193	C	C	
208	A	A	
изомер 1 I-316	C	C	
изомер 2 I-316	C	C	
211	A	A	
212	B	A	
изомер 1 I-318	B	C	
изомер 2 I-318	B	B	
217	C	C	
изомер 1 I-321	C	C	
изомер 2 I-321	C	C	
220	A	A	
221	C	C	
222	A	A	
223	C	C	
224	C	C	
изомер 1 I-326	A	B	
изомер 2 I-326	C	C	
изомер 1 I-327	C	C	
изомер 2 I-327	B	B	
изомер 2 I-328	C	C	
изомер 1 I-328	C	C	
231	A	A	
изомер 1 I-330	C	C	
изомер 2 I-330	C	C	
234	C	A	

изомер 1 I-332	С	С	
236	С	С	
изомер 2 I-332	В	С	
изомер 2 I-333	В	В	
изомер 1 I-333	В	А	
изомер 2 I-334	А	А	
изомер 1 I-334	А	А	
изомер 2 I-335	В	В	
изомер 1 I-335	В	С	
изомер 2 I-336	С	С	
изомер 1 I-336	С	С	
246	С	С	
изомер 2 I-337	С	С	
изомер 1 I-337	С	С	
изомер 2 I-338	В	А	
изомер 1 I-338	В	С	
251	С	С	
252	С	С	
изомер 1 I-339	В	В	
изомер 2 I-339	В	В	
255	С	С	
256	С	А	
изомер 1 I-341	А	А	
изомер 2 I-341	С	С	
259	С	С	
260	С	С	
изомер 1 I-342	В	С	
изомер 2 I-342	С	В	
изомер 3 I-342	С	С	
изомер 4 I-342	В	В	

изомер 1 I-343	A	A	
изомер 2 I-343	B	B	
изомер 3 I-343	C	C	
изомер 4 I-343	C	C	
269	B	C	
270	C	C	
271	C	C	
272	C	C	
273	C	C	
274	B	C	
275	B	C	
276	B	C	
277	C	C	
278	C	C	
279	C	C	
изомер 1 I-344	C	C	
изомер 2 I-344	C	C	
изомер 1 I-345	C	C	
изомер 2 I-345	C	C	
284	C	C	
285	C	C	
286	C	C	
287	C	C	
288	C	C	
289	B	C	
290	B	B	
изомер 1 I-346	C	C	
изомер 2 I-346	C	C	
293	C	C	
294	C	C	

295	С	С	
296	С	С	
изомер 1 I-347	В	С	
изомер 2 I-347	В	В	
изомер 1 I-348	В	В	
изомер 2 I-348	В	В	
изомер 1 I-349	В	С	
изомер 2 I-349	В	С	
изомер 1 I-350	С	С	
изомер 2 I-350	С	В	
305	А	С	
изомер 1 I-351	А	А	
изомер 2 I-351	В	В	
изомер 1 I-352	В	В	
изомер 2 I-352	А	А	
изомер 1 I-384	В	В	
изомер 2 I-384	А	В	
I-386	В	В	
I-387	С	С	
I-388	С	С	
I-389	С	С	
изомер 1 I-402	С	В	
изомер 2 I-402	С	С	
I-393	С	С	
I-394	В	В	
I-395	С	С	
I-397	С	В	
изомер 1 I-403	В	В	
изомер 2 I-403	В	В	
изомер 1 I-404	С	С	

изомер 2 I-404	C	C	
----------------	---	---	--

Пример 3: Исследование фармакокинетики у мышей

[00872] Приготовленные в виде составов соединения вводили внутривенно или перорально через желудочный зонд мышам BALB/c. Как правило, через 0,167, 0,5, 1, 2, 4, 6, 12 и 24 часа после введения дозы кровь собирали и обрабатывали с получением плазмы путем центрифугирования и хранили при -80 °С до анализа. К каждому образцу добавляли внутренний стандарт, затем выполняли осаждение белка ацетонитрилом или ТСА. Осадки отфильтровывали через фильтровальный планшет, и полученные образцы анализировали методом ЖХ/МС/МС. Растворы для построения калибровочной кривой готовили в плазме, как правило с концентрацией от 1,0 нг/мл до 3000 нг/мл, и обрабатывали таким же образом, как и образцы. Анализ образцов обычно проводили на подходящей системе ЖХ/МС/МС, снабженной аналитической колонкой для СЭЖХ, и соединения элюировали с аналитической колонки с помощью градиента 30-95% 0,1% муравьиной кислоты (об./об.) в АСН: 0,1% муравьиной кислоты (об./об.) в воде. Масс-спектрометрическое обнаружение исследуемого соединения и внутреннего стандарта проводили с помощью MRM в режиме регистрации положительно заряженных ионов. Фармакокинетику каждого соединения анализировали с помощью программного обеспечения Phoenix WinNonlin (Pharsight, Сент-Луис, Миссури, США) с помощью некомпартментного анализа. Соединения в таблице 3 вводили в 5%ДМС/95%ПЭГ400 в дозе 10 мг/кг через желудочный зонд с C_{max} и AUC_{0-last} , указанными в таблице 3. **НА ФИГУРЕ 4** показаны фармакокинетические (ФК) свойства изомера 1 соединения I-186 после введения доз мышам BALB/c.

Таблица 3: Обзор данных относительно C_{max} и AUC_{0-last}

Соединение	C_{max} (нг/мл)	AUC_{0-last} (нг*ч/мл)
P-5	246	397
Изомер 2 I-12	23	48
Изомер 1 I-1	71,9	62
I-46	735	1137
изомер 1 I-77	38	77
изомер 1 I-186	110	435
изомер 2 I-187	11	20

изомер 2 I-166	15	33
изомер 1 I-188	17	14
изомер 1 I-189	36	86
I-62	345	368
I-203	63,3	275
I-69	1161	1241
изомер 1 I-191	48	114
изомер 2 I-184	774	2519
I-208	318	226
I-211	1247	1260
изомер 1 I-333	211	492
изомер 2 I-334	528	489
изомер 1 I-334	318	403
изомер 1 I-341	55	119

Пример 4. Анализ данных CTGF

[00873] Самкам мышей Nude NU/NU, полученным из Charles River Laboratories, подкожно вводили клетки мезотелиомы человека NCI-H226 (ATCC). После того, как опухоли выросли до среднего размера 350-400 мм³, мышей рандомизировали в каждую группу лечения. Мышам с опухолью NCI-H226 перорально через желудочный зонд вводили носитель (5%ДМСО/95% ПЭГ 400) или ингибитор TEAD в общей сложности за 3 введения. Через 4 часа после третьего введения мышей умерщвляли и собирали опухоли для выделения РНК для фармакодинамического (ФД) анализа.

[00874] РНК экстрагировали из опухолей с использованием лизирующего реагента QIAzol (Qiagen), затем ткани гомогенизировали в течение 10 минут с использованием TissueLyser II (Qiagen). После завершения разрушения и расщепления образца к каждому образцу добавляли хлороформ, гомогенат разделяли на водную и органическую фазы центрифугированием.

[00875] Затем РНК выделяли из образцов с использованием автоматизированной системы экстракции KingFisher Flex и набора для выделения всей РНК MagMAX mirvana. Для экстракции РНК соблюдали рекомендованный производителем протокол высокопроизводительного выделения РНК из образцов тканей.

[00876] Экспрессию гена, регулируемого YAP/TEAD, CCN2, который кодирует CTGF (фактор роста соединительной ткани), и гена домашнего хозяйства, человеческой глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH), количественно определяли с помощью

анализа методом кОТ-ПЦР с использованием смеси для экспрессии генов TaqMan Gene Expression Master Mix и зондов TaqMan. Определяли пороговые значения циклов CTGF и GAPDH (Ct) для образцов кДНК опухоли, а экспрессию CTGF нормировали относительно GAPDH в качестве внутреннего контроля.

[00877] Относительные уровни экспрессии мРНК CTGF для каждой группы лечения из опухолевых тканей нормировали относительно контрольной группы носителя. Для сравнения между контрольным растворителем и группами лечения ингибиторами TEAD для статистического анализа использовали t-критерий для независимого образца.

[00878] **ФИГУРА 5** иллюстрирует фармакодинамические свойства (ФД) изомера 2 соединения I-12 и изомера 1 соединения I-186 с использованием ПЦР в реальном времени.

Пример 5. Анализ антипролиферативной активности

[00879] Отдельные клеточные линии выращивали в среде в соответствии с инструкциями поставщика и высевали в 96-луночные планшеты с плотностью, которая обеспечивала логарифмический рост в течение 72 часов. Соединения ингибитора TEAD вводили в клетки в максимальной концентрации 10 мкМ, а затем проводили 10-кратное 3-кратное серийное разведение. Через 72 часа пролиферацию количественно определяли с использованием Cell TITERGLO™ (Promega, Inc.) и сравнивали с контрольным носителем. Значения IC50 и EC50 были получены с помощью программного обеспечения для аппроксимации кривой XLFit.

[00880] **НА ФИГУРЕ 2** продемонстрировано ингибирование роста клеток мутантной линии клеток NF2 изомером 2 соединения I-12. Влияние изомера 2 соединения I-12 на пролиферацию клеток зависит от наличия мутации Hippo/NF2. Изомер 2 соединения I-12 не оказывает влияния на клеточную линию NF2 H28 дикого типа.

[00881] **ФИГУРА 3** иллюстрирует антипролиферативные эффекты изомера 2 соединения I-12, оцененные в 3-дневном анализе Cell TiterGlo™. Клеточные линии были выбраны на основе оценки зависимости от рака и выборки известных взаимодействующих онкогенов. Клеточные линии, демонстрирующие антипролиферативные эффекты после обработки изомером 2 соединения I-12 и имеющие EC50 <0,2 мкМ или <1,0 мкМ, обозначены рамками. Значения EC50 рассчитывали по точкам перегиба.

Пример 6. Ингибирование роста опухоли *in vivo*

Исследования эффективности NCI-H226 *in vivo*

[00882] 6-8 недельным мышам nu/nu nude (CRL) подкожно инокулировали 5×10^6 опухолевые клетки мезотелиомы человека NCI-H226 в правый бок. Рост опухоли контролировали два раза в неделю с использованием калиперов и рассчитывали средний объем опухоли (MTV) по формуле $V = W^2 \times L/2$.

[00883] Когда MTV достигал приблизительно 150-200 мм³, животных рандомизировали в группы лечения (n=8-10/группа) и вводили перорально (ПО) один раз в сутки (1 р./сут) в течение 27-40 дней либо носитель (5% ДМСО + 95% ПЭГ 400), либо ингибиторы TEAD, такие как изомер 2 соединения I-12 и/или изомер 1 соединения I-186.

[00884] Рандомизация и лечение начались в сутки 0, и % ингибирования роста опухоли был рассчитан в последний день исследования (когда контрольный MTV достигает максимально допустимого объема опухоли), был выполнен следующий расчет.

[00885] $\%TGI = 100 - [MTV \text{ после лечения} / MTV \text{ контроль}] \times 100$

[00886] Рост опухоли и изменение массы тела измеряли два раза в неделю.

[00887] Для сравнения между контрольным растворителем и группами лечения ингибиторами TEAD для статистического анализа использовали t-критерий для независимого образца.

Таблица 5: Ингибирование роста опухоли (TGI) при различных дозах и способах введения

Лекарственное средство	Доза (мг/кг)	Способ введения	График	%TGI в конце исследования	Сутки расчёта
Изомер 2 соединения I-12	200	ПО	1 р./сут	79,6	28
Изомер 2 соединения I-12	50	В/Б	1 р./сут	82,6	28
Изомер 1 соединения I-186	30	ПО	1 р./сут	49,9	40
Изомер 1 соединения I-186	30	ПО	1 р./сут	65,3	27

Изомер 1 соединения I-186	75	ПО	1 р./сут	67,3	27
Изомер 1 соединения I-186	75	ПО	1 р./2 сут	57,1	27

[00888] **ФИГУРЫ 6А-6В** демонстрируют противоопухолевую активность изомера 2 соединения I-12 (6А) и изомера 1 соединения I-186 (6В) в модели ксенотрансплантата мезотелиомы H226. Влияния на массу тела в ходе исследований не наблюдалось. Почки в конце исследований не продемонстрировали признаков повреждения по результатам гистопатологии.

Исследования эффективности MSTO-211H in vivo

[00889] 6-8-недельным мышам SCID (CRL) инокулировали подкожно 5×10^6 клеток опухоли мезотелиомы человека MSTO-211H в правый бок. Рост опухоли контролировали два раза в неделю с использованием калиперов и рассчитывали средний объем опухоли (MTV) по формуле $V = W^2 \times L/2$.

[00890] Когда MTV достигал приблизительно 150-200 мм³, животных рандомизировали в группы лечения (n=6-8/группа) и вводили перорально (ПО) один раз в сутки (1 р./сут) в течение 22-25 дней либо носитель (5% ДМСО + 95% ПЭГ 400), либо ингибиторы TEAD, такие как соединение I-27.

[00891] Рандомизация и лечение начались в сутки 0, и % ингибирования роста опухоли был рассчитан в последний день исследования (когда контрольный MTV достигает максимально допустимого объема опухоли), был выполнен следующий расчет.

[00892] $\%TGI = 100 - [MTV \text{ после лечения} / MTV \text{ контроль}] \times 100$

[00893] Рост опухоли и изменение массы тела измеряли два раза в неделю.

[00894] Для сравнения между контрольным растворителем и группами лечения ингибиторами TEAD для статистического анализа использовали t-критерий для независимого образца.

[00895] **НА ФИГУРЕ 7** продемонстрирована противоопухолевая активность изомера 2 соединения I-12 и изомера 1 соединения I-186 в модели ксенотрансплантата мезотелиомы MSTO-211H. Влияния на массу тела в ходе исследований не наблюдалось. Почки в конце

исследований не продемонстрировали признаков повреждения по результатам гистопатологии.

Пример 7: Анализы селективности TEAD

[00896] Профили селективности TEAD, нацеленные на соединения ингибитора TEAD, описанные в настоящем документе, могут быть определены с помощью одного или обоих из двух типовых анализов, предложенных в настоящем документе, предназначенных для мониторинга взаимодействия изоформ или вариантов TEAD, *например* TEAD1 человека (UniProt KB ID P28347-1 (SEQ ID NO: 1)), TEAD2 человека (UniProtKB ID Q15562 (SEQ ID NO: 2)), TEAD3 человека (UniProtKB ID Q99594 (SEQ ID NO: 3)) и TEAD4 человека (UniProtKB ID Q15561 (SEQ ID NO: 4)) и YAP1 или TAZ. В то время как методы коиммунопреципитации могут быть использованы для мониторинга взаимодействий белок-белок, трудно увеличить производительность на основе базовой необходимой методологии. Соответственно, для мониторинга взаимодействия различных изоформ или вариантов TEAD используют альтернативные, но комплементарные анализы, *например*, TEAD1 человека (UniProt KB ID P28347-1 (SEQ ID NO: 1)), TEAD2 человека (UniProtKB ID Q15562 (SEQ ID NO: 2)), TEAD3 человека (UniProtKB ID Q99594 (SEQ ID NO: 3)) и TEAD4 человека (UniProtKB ID Q15561 (SEQ ID NO: 4)) и YAP1 (или TAZ).

[00897] Первый иллюстративный анализ представляет собой биохимический флуоресцентный анализ поляризации *in vitro* с использованием рекомбинантно экспрессируемых и очищенных YAP-связывающих доменов отдельных изоформ TEAD и флуоресцентно меченного пептида, полученного из первичной последовательности YAP1. (Bum-Erdene *et al.*, Cell Chem Biol. 2019 Mar 21;26(3): 378-389.e13, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки). Соединения инкубировали с отдельными изоформенными белками TEAD, а флуоресцентный пептид и активность определяли путем количественного определения смещения пептида.

[00898] Второй иллюстративный анализ представляет собой клеточный анализ с использованием репортерной системы на основе расщепленной люциферазы (Hall *et al.*, ACS Chem. Biol. 2012, 7, 11, 1848-1857, полное содержание которого включено в настоящее описание посредством ссылки). Вкратце, YAP-связывающий домен каждой изоформы TEAD временно коэкспрессируется с TEAD-связывающим доменом или либо YAP1, либо

TAZ в клетках HEK293, и близость двух продуктов слияния химерных генов контролируется активностью люциферазы (Nouri *et al.* *Cancers (Basel)*, 2019 Oct 19;11(10), полное содержание указанного источника включено в настоящее описание посредством ссылки). Соединения, которые препятствуют взаимодействию изоформы TEAD и YAP1 (или TAZ), снижают итоговую активность люциферазы по сравнению с контрольными образцами, обработанными носителем. Аналогично анализу флуоресцентной поляризации, эти слияния химерных генов рекомбинантно экспрессируются в бактериях или клетках насекомых и используются в качестве биохимического анализа *in vitro* с таким же считыванием показателя люциферазы, что и клеточный анализ.

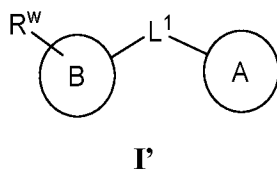
Пример 8. Ингибирование роста опухолевых клеток злокачественной мезотелиомы [00899] Активность ингибирования роста опухолевых клеток ингибиторов TEAD, описанных в настоящем документе, оценивают в клеточной линии мезотелиомы NCI-H2052, несущей мутацию NF2. Эта клеточная линия выбрана, частично, на основании ее мутационного статуса и способности миРНК, направленной против YAP, TAZ или TEAD1-TEAD4, ингибировать пролиферацию клеток. Также учитывается ядерная локализация YAP при слиянии. 10000 клеток/лунку высевали в 96-луночный черный планшет для визуализации с прозрачным плоским дном, обработанный ТС, в обычной среде с сывороткой, которую заменяли на следующий день «голодной» средой, содержащей 1% сыворотки. Через один день роста в «голодной» среде клетки инкубируют с соединениями ингибитора TEAD. Начальная концентрация составляет 30 мкМ, и проводят серийные разведения в ДМСО и среде до концентрации 0,1 мкМ для достижения конечной концентрации ДМСО 0,5%. Затем клеткам дают расти в течение 3 дней, далее в каждую лунку добавляют EdU (Invitrogen, Molecular Probe) в конечной концентрации 10 мкМ и клетки возвращают в инкубатор еще на 24 часа. Голодную среду удаляют и добавляют 100 мкл PFA 4%, содержащего краситель Hoechst, в каждую лунку для фиксации клеток. Далее планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 15 мин, дважды промывают PBS, и клетки пермеабелизируют добавлением 100 мкл на лунку тритона-100, содержащего 0,3% BSA. Через 20 мин клетки промывают PBS и проводят детектирование EdU в соответствии с инструкциями производителя. Получение изображения выполняют, например, с помощью ImageXpress Micro и анализируют с помощью программного

обеспечения MetaXpress (Molecular Device).

[00900] Несмотря на то, что авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что приведенные основные примеры могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых использованы соединения и способы согласно настоящему изобретению. Следовательно, очевидно, что объем настоящего изобретения определяется заявкой и прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые приведены в качестве примеров.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I':



или их фармацевтически приемлемая соль, где:

L¹ представляет собой C₁₋₆ бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, -CH(SR)-, -CH(N(R)₂)-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O-, -N(R)C(O)N(R)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R)-, -(R)NSO₂-, -C(S)-, -C(S)O-, -OC(S)-, -C(S)N(R)-, -(R)NC(S)- или -(R)NC(S)N(R)-;

Кольцо А представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца или 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

Кольцо В представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, фенила, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца, 4-, 5- или 6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 5-6-членного

моноциклического гетероароматического кольца, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 8-10-членного бициклического ароматического кольца, 8-10-членного бициклического гетероароматического кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы;

R^w представляет собой реакционноспособную группу; где, когда R^w представляет собой насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, он необязательно образует спиробициклическое кольцо с кольцом В; и

каждый R независимо представляет собой -H или необязательно замещенную $-C_{1-6}$ алифатическую группу.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -O-, -CH(OR)-, $-CH(N(R)_2)-$, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -N(R)-, -C(O)N(R)-, -(R)NC(O)-, -OC(O)N(R)-, -(R)NC(O)O- или -N(R)C(O)N(R)-.

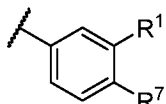
3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой C_{1-6} бивалентную неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где 1, 2 или 3 метиленовых звена указанной цепи независимо и необязательно заменены на -N(R)-

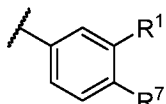
4. Соединение по п. 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой $-CH_2-$.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-2 раза галогеном, -CN, -NO₂ или -C₁₋₆ алифатической группой, замещенной 0-6 раз галогеном, -CN или -NO₂.

7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо А



представляет собой , R¹ представляет собой водород, и R⁷ представляет собой -C₁₋₆ алифатическую группу, замещенную 0-6 раз галогеном.

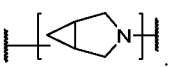
8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой 5-6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.


9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо А представляет собой 6-членное моноциклическое гетероароматическое кольцо, содержащее 1 или 2 азота.

10. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо В представляет собой необязательно замещенное 6-членное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1 азот.

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо В

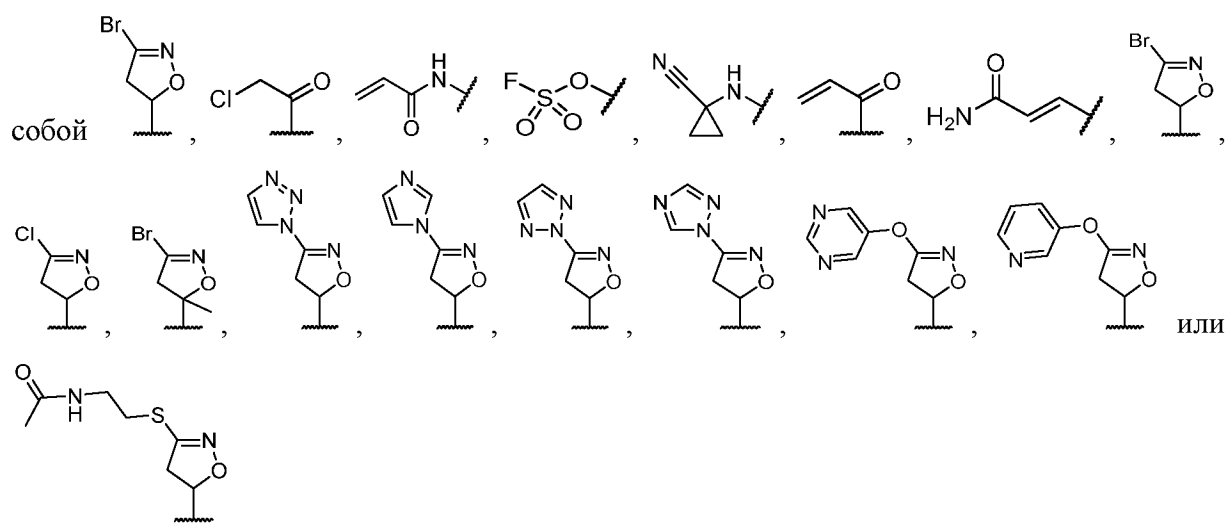
представляет собой ^(к R^w) .


13. Соединение по п. 12 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо В представляет собой $(\text{к } R^w)$ 

14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо.

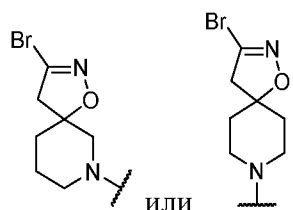
15. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо В представляет собой необязательно замещенное 4-, 5- или 6-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^w представляет



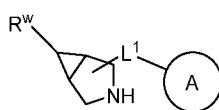
17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^w необязательно замещен , и он образует спиробициклическое кольцо с кольцом В.

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где



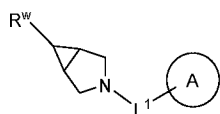
спиробикалическое кольцо представляет собой

19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет формулу (IX):

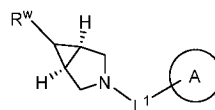


IX.

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (IXa) или (IXb):

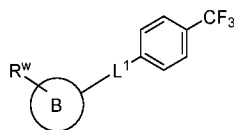


IXa



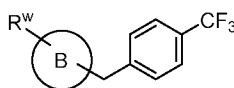
IXb.

21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (X):



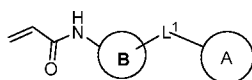
X.

22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (Xa):


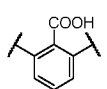
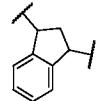
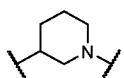
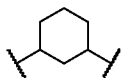


Xa.

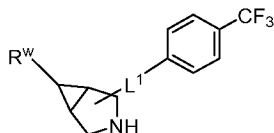
23. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет формулу (XI):



XI,

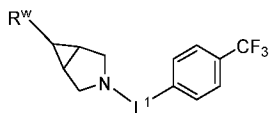
где кольцо B не является , , ,  или .

24. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (XII):

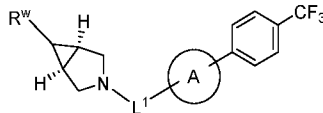


XII.

25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (XIIa) или (XIIb):

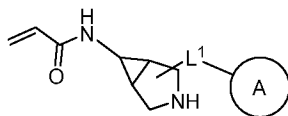


XIIa



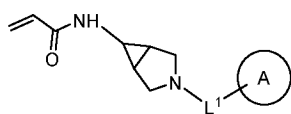
XIIb.

26. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет формулу (XIII):

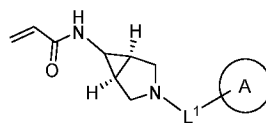


XIII.

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (XIIIa) или (XIIIb):

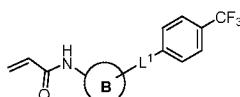


XIIIa



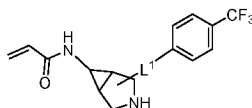
XIIIb.

28. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение имеет формулу (XIV):



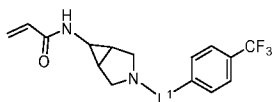
XIV.

29. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (XV):

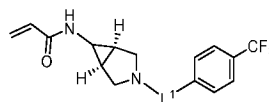


XV.

30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение представляет собой соединение формулы (XVa) или (XVb):



XVa



XVb.

31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, выбранное из соединений, указанных в таблице 1, или их фармацевтически приемлемых солей.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предшествующих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

33. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32.
34. Способ по п. 33, где рак связан с повышенной экспрессией TEAD.
35. Способ по п. 33 или 34, где рак связан с повышенной активностью TEAD.
36. Способ ингибирования прогрессирования рака у пациента, включающий введение пациенту соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32.
37. Способ по п. 36, где рак связан с повышенной экспрессией TEAD.
38. Способ по п. 36 или 37, где рак связан с повышенной активностью TEAD.
39. Способ лечения пациента, имеющего заболевание или расстройство, связанное с повышенной экспрессией TEAD, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32.
40. Способ лечения пациента, имеющего заболевание или расстройство, связанное с повышенной активностью TEAD, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 32.
41. Способ лечения заболевания или расстройства, при котором ингибирование активности TEAD оказывает благоприятное действие, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 32.

42. Способ лечения заболевания или расстройства, при котором ингибирование пути Нирро оказывает благоприятное действие, включающий стадию введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-31 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 32.
43. Способ по любому из пп. 39-42, отличающийся тем, что указанное заболевание или расстройство представляет собой клеточное пролиферативное расстройство.
44. Способ по п. 43, где указанное клеточное пролиферативное расстройство представляет собой рак.
45. Способ по любому из пп. 33-38 и 44, где рак представляет собой рак, при котором YAP локализуется в ядре клеток рака.
46. Способ по любому из пп. 34, 35 и 37-41, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD1 или повышенную активность TEAD1.
47. Способ по любому из пп. 34, 35 и 37-41, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD2 или повышенную активность TEAD2.
48. Способ по любому из пп. 34, 35 и 37-41, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD3 или повышенную активность TEAD3.
49. Способ по любому из пп. 34, 35 и 37-41, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD4 или повышенную активность TEAD4.

50. Способ по любому из пп. 34, 35 и 37-41, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD1 или повышенную активность TEAD1; повышенную экспрессию TEAD2 или повышенную активность TEAD2; повышенную экспрессию TEAD3 или повышенную активность TEAD3; повышенную экспрессию TEAD4 или повышенную активность TEAD4; или любую их комбинацию.

51. Применение соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32 для лечения рака у пациента.

52. Применение по п. 51, где указанный рак связан с повышенной экспрессией TEAD.

53. Применение по пп. 51 или 52, где указанный рак связан с повышенной активностью TEAD.

54. Применение соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32 для ингибирования прогрессирования рака у пациента.

55. Применение по п. 54, где указанный рак связан с повышенной экспрессией TEAD.

56. Применение по пп. 54 или 55, где указанный рак связан с повышенной активностью TEAD.

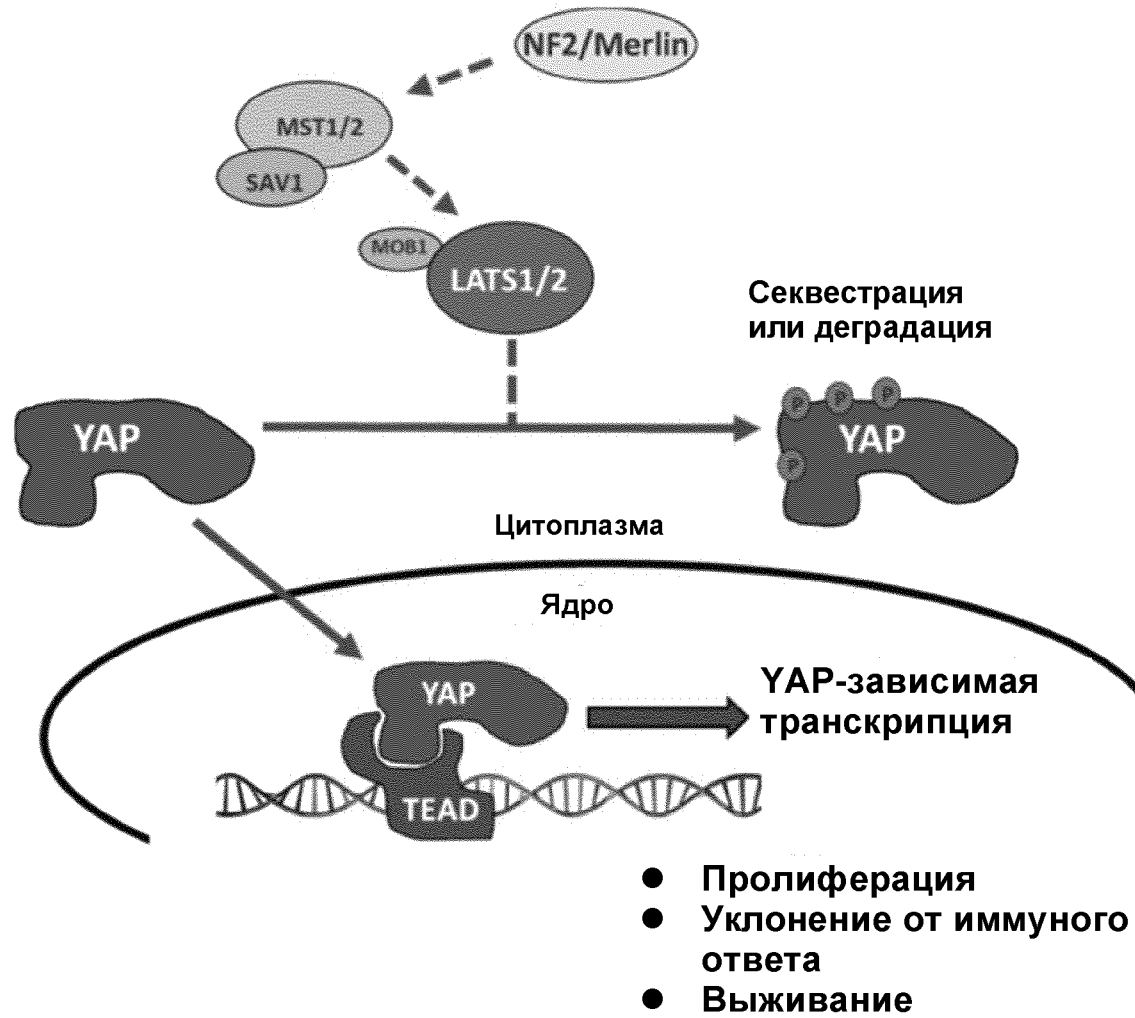
57. Применение соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32 для лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной экспрессией TEAD.

58. Применение соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32 для лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью TEAD.

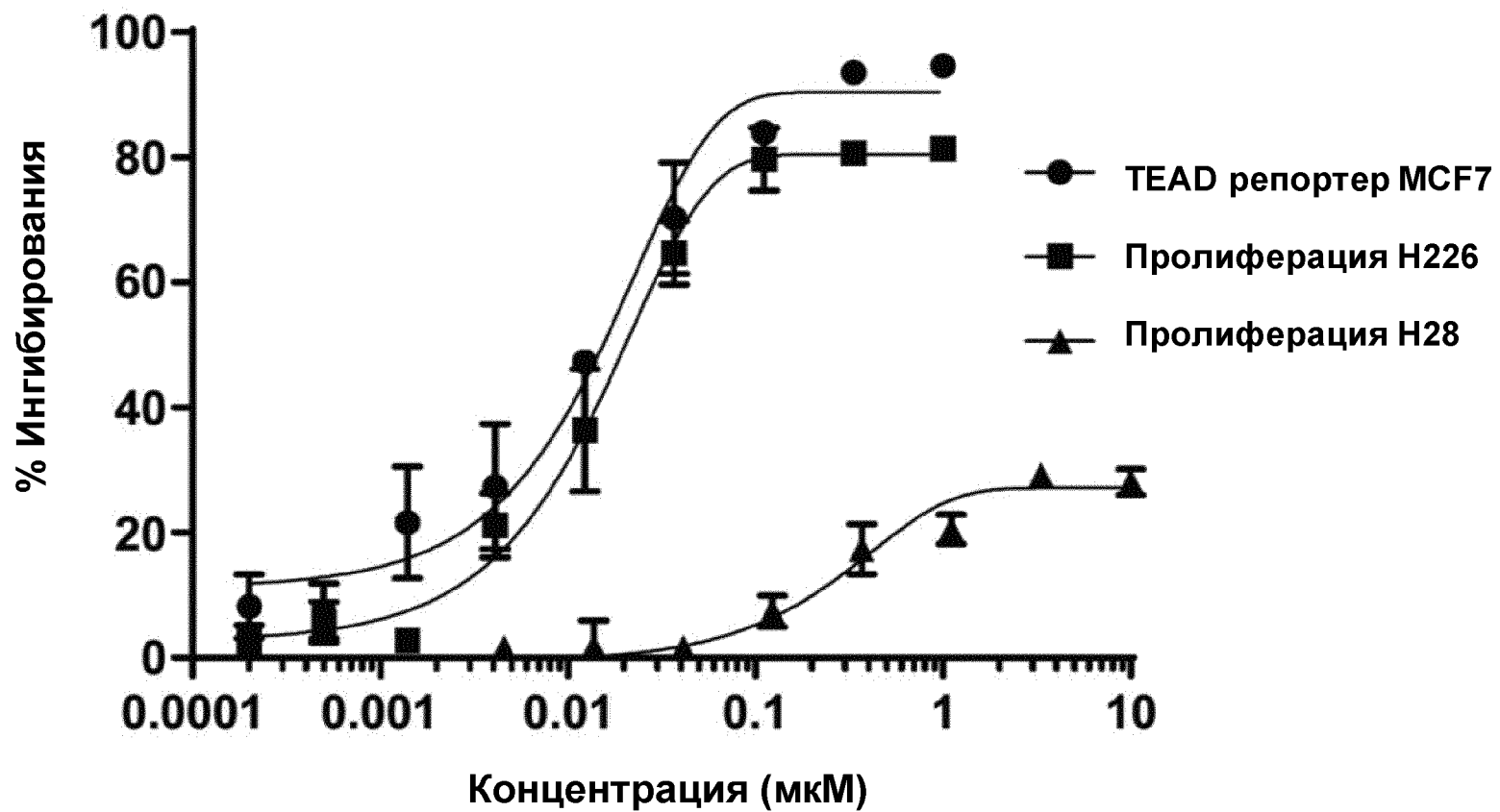
59. Применение соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32 для лечения заболевания или расстройства, при котором ингибирование активности TEAD оказывает благоприятное действие.
60. Применение соединения по любому из пп. 1-31, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 32 для лечения заболевания или расстройства, при котором ингибирование пути Hippo оказывает благоприятное действие.
61. Применение по любому из пп. 57-60, где указанное заболевание или расстройство представляет собой клеточное пролиферативное расстройство.
62. Применение по п. 61, где указанное клеточное пролиферативное расстройство представляет собой рак.
63. Применение по любому из пп. 51-56 и 62, где рак представляет собой рак, при котором YAP локализуется в ядре клеток рака.
64. Применение по любому из пп. 52, 53 и 55-59, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD1 или повышенную активность TEAD1.
65. Применение по любому из пп. 52, 53 и 55-59, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD2 или повышенную активность TEAD2.
66. Применение по любому из пп. 52, 53 и 55-59, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD3 или повышенную активность TEAD3.

67. Применение по любому из пп. 52, 53 и 55-59, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD4 или повышенную активность TEAD4.

68. Применение по любому из пп. 52, 53 и 55-59, где повышенная экспрессия TEAD или повышенная активность TEAD представляет собой повышенную экспрессию TEAD1 или повышенную активность TEAD1; повышенную экспрессию TEAD2 или повышенную активность TEAD2; повышенную экспрессию TEAD3 или повышенную активность TEAD3; повышенную экспрессию TEAD4 или повышенную активность TEAD4; или любую их комбинацию.



ФИГУРА 1



ФИГУРА 2

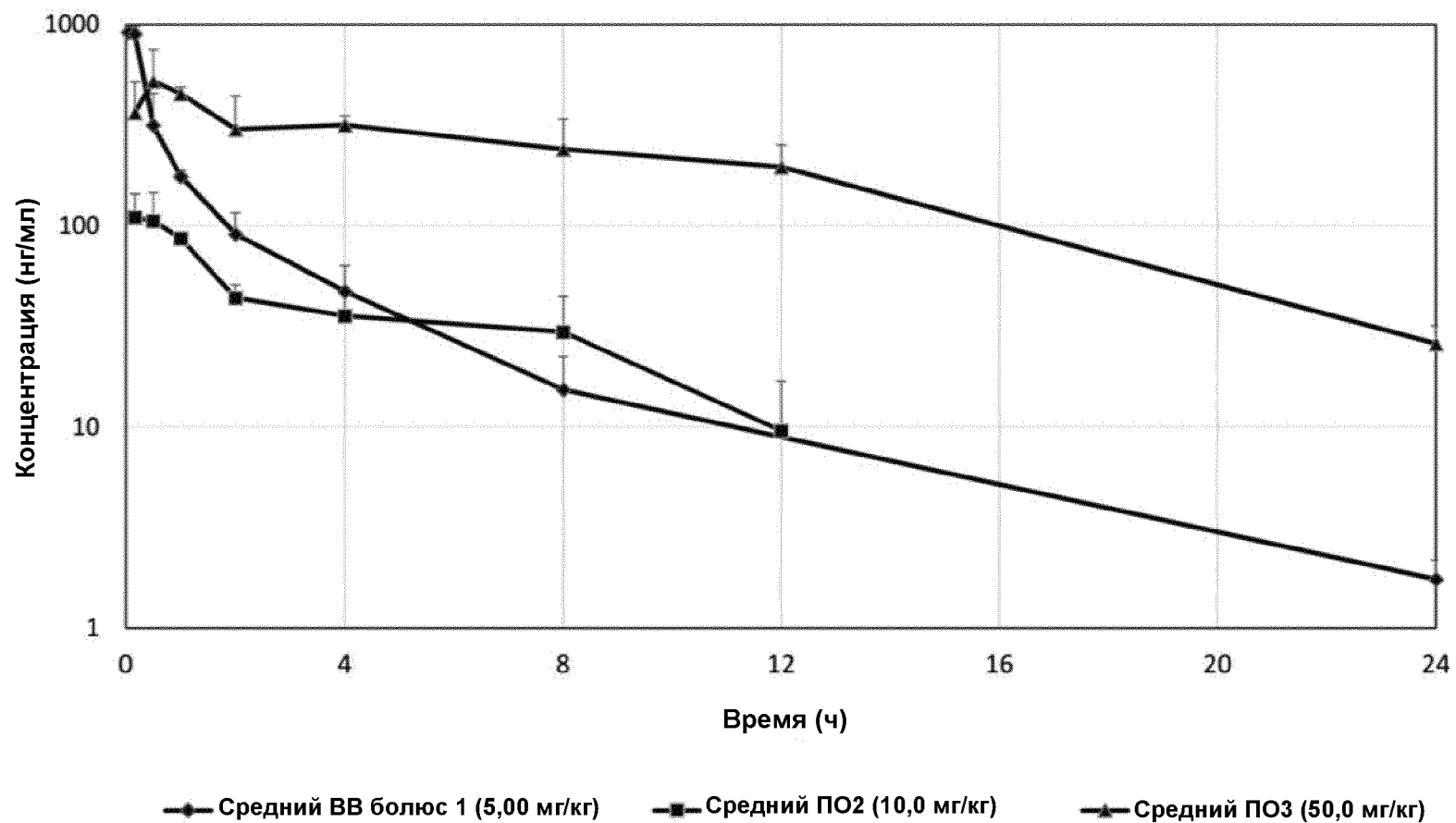
Клеточная линия	Онкоген	Клеточная линия	Онкоген	Клеточная линия	Онкоген	Клеточная линия	Онкоген
A2058	STK11/PTEN	DU145	STK11/NF2	NCI-H1650	EGFR	PANC-1	p53/KRAS
A2780	PIK3CA/PTEN	DU4475	BRAF	NCI-H1703	CDKN2A	SK-HEP-1	BRAF/NF2
A549	KRAS/STK11	HCC1143	p53	NCIH196	p53/PTEN	SKOV-3	p53/PIK3CA/FBXW7
ACHN	EPHA2/NF2	HCC827	p53/EGFR	NCI-H1975	P53/EGFR/PIK3CA/CDKN2A	SNU182	p53
AM-38	BRAF	HCT116	PIK3CA/KRAS/CDKN2A	NCI-H2030	p53/KRAS	SW1353	CDKN2A/IDH2
ASPC1	p53/KRAS/CDK2NA	HT-1080	IDH1/NRAS	NCIH2052	NF2	SW1573	KRAS/STK11
BxPC-3	p53	JHH4	p53	NCIH2085	p53	SW579	p53
Caki-1	NF2	LN-229	ERBB2/TEAD2	NCI-H2228	p53	T24	HRAS
CALU1	KRAS	LOVO	KRAS/FBXW7	NCI-H226	NF2	TE1	p53/Rb
Caov-3	p53	MDAMB231	KRAS/NF2((atypicalBRAF)	NCIH2452	EGFR	U251	p53/PTEN
CFPAC1	p53/KRAS	MDA-MB-468	p53	NCI-H28	VHL	U87MG	PTEN
COV362	EGFR	MKN74	APC	NCI-H292	NF2	YD8	p53
Daoy	p53	MSTO211H	LATS1-PSEN	NCIH647	KRAS	ZR751	PTEN
DETROIT562	p53/PIK3CA	NCI-H1299	NRAS	OE33	p53		
DMS153	p53/NOTCH1	NCIH1563	STK11	NCI-H2172	P53/EGFR/FBXW7		
DMS53	p53/STK11	NCIH1568	p53	OVMANA	PIK3CA		

< 0,2 мкМ

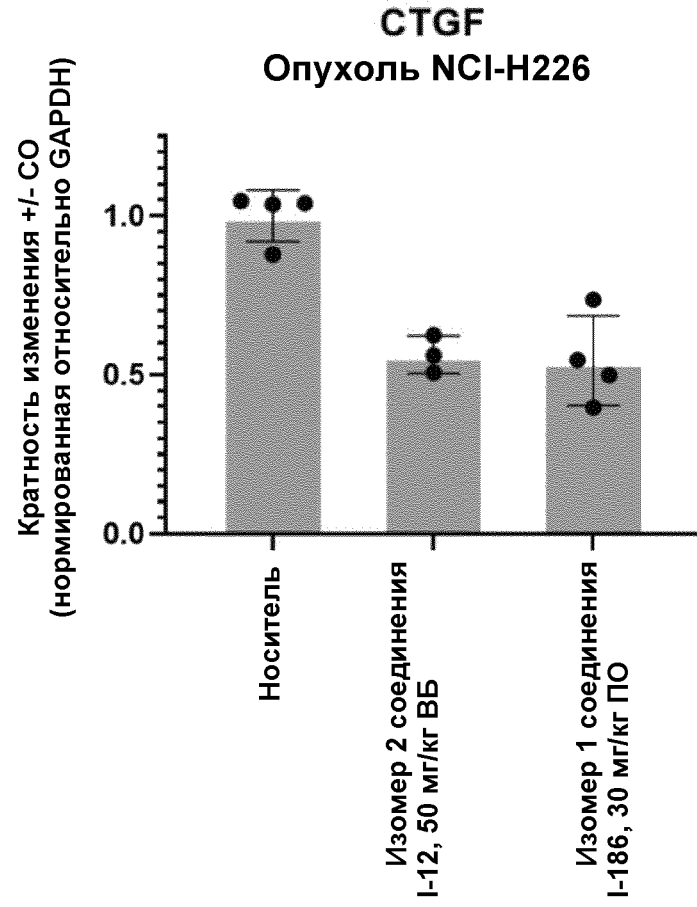
< 1 мкМ

EC50 для изомера 2 соединения I-12

ФИГУРА 3

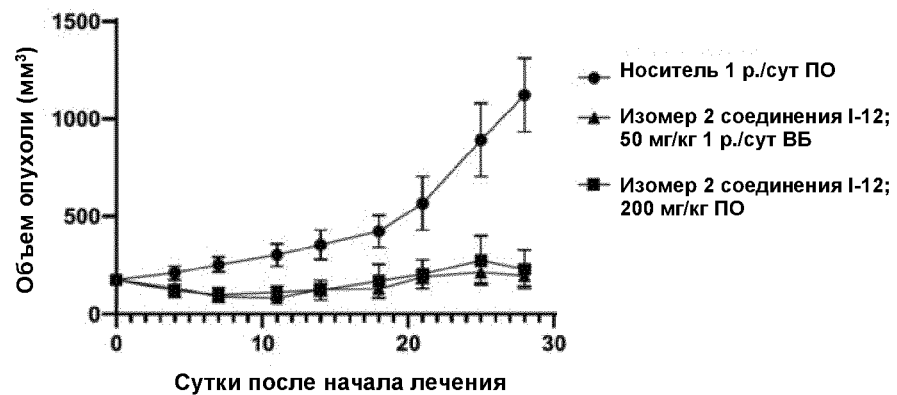


ФИГУРА 4



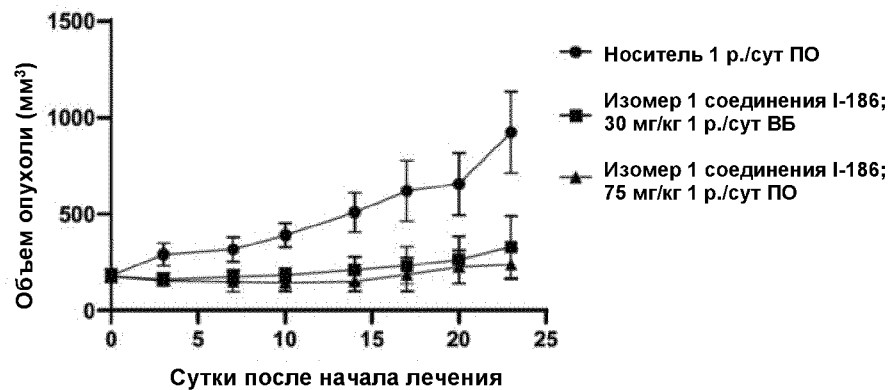
ФИГУРА 5

Объем опухоли



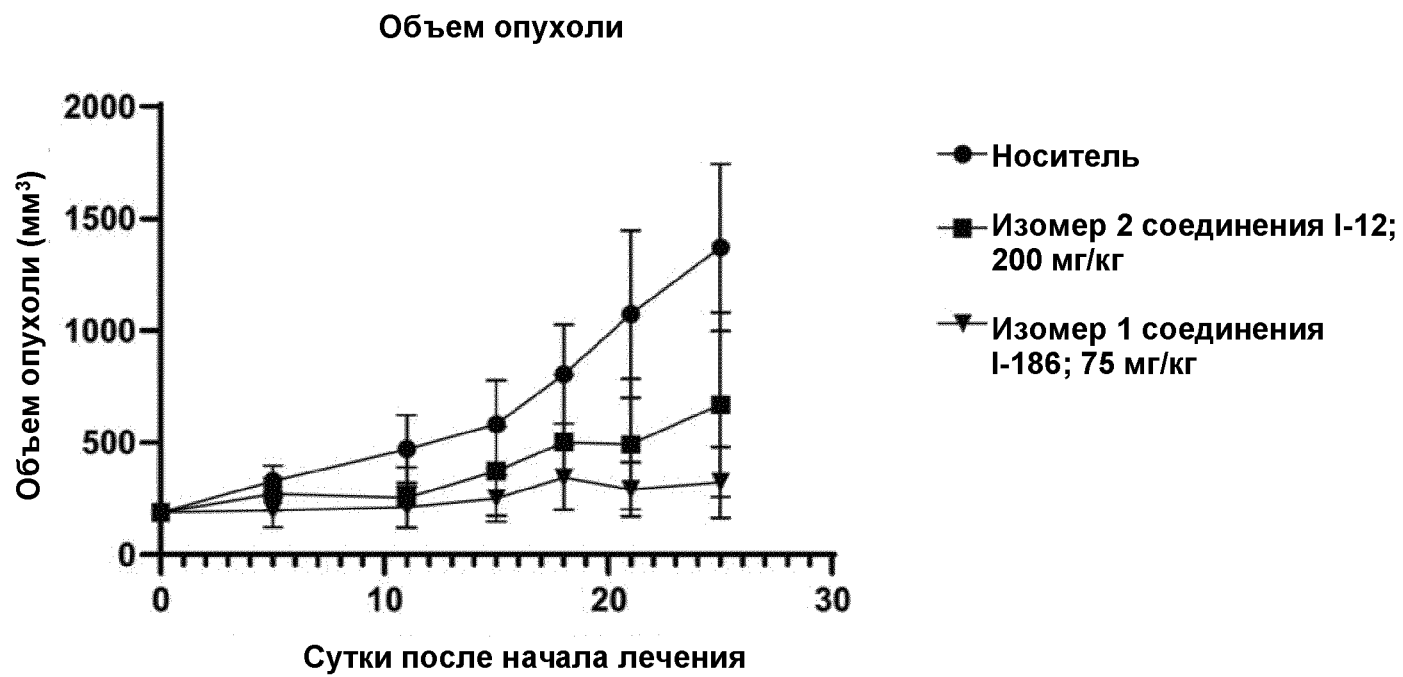
A

Объем опухоли



B

ФИГУРА 6



ФИГУРА 7