

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291948 (13) A1

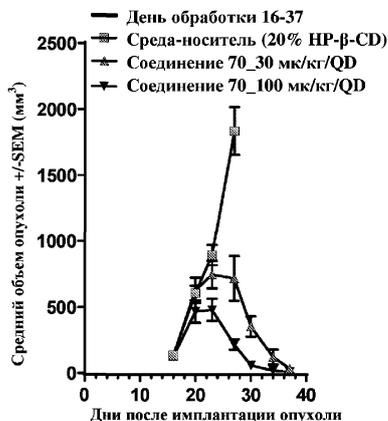
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.10(22) Дата подачи заявки
2020.12.17(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СПИРОПРОИЗВОДНЫЕ С ПРЯМОЙ ЦЕПЬЮ

(31) PCT/CN2019/126760; 62/961,775;
PCT/CN2020/126595
(32) 2019.12.19; 2020.01.16; 2020.11.04
(33) CN; US; CN
(86) PCT/CN2020/137266
(87) WO 2021/121327 2021.06.24
(71) Заявитель:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)(72) Изобретатель:
Цай Вэй, Дай Сюэдун (CN), Кероль
Оливье Алексис Жорж (FR), Туринг
Йоханнес Вилхелмус Джон Ф (BE),
Лю Интао, Лю Ляньчжу, Сю Яньпин,
Фу Лицян, Ли Мин, Фан Личао, Дэн
Сянцзюнь, Чжао Циу, Ли Каньин,
Ын Алиша Тифузэй (CN), Дарвилль
Николя Фредди Ж (BE), Клитор
Эдвард (GB), Урбанец Грегор Томас,
Матон Уильям Марк, Панде Винит
(BE)(74) Представитель:
Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены фармацевтические средства, применимые для терапии и/или профилактики у млекопитающих, фармацевтическая композиция, содержащая такие соединения, и их применение в качестве ингибиторов белок-белковых взаимодействий менин-MLL, пригодные для лечения заболеваний, таких как рак, включая без ограничения лейкоз, миелодиспластический синдром (MDS) и миелопролиферативные неоплазии (MPN), и диабет.



A1

202291948

202291948

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ СПИРОПРОИЗВОДНЫЕ С ПРЯМОЙ ЦЕПЬЮ

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим средствам, пригодным для
терапии и/или профилактики у млекопитающего, к фармацевтической композиции,
содержащей такие соединения, и к их применению в качестве ингибиторов белок-
белковых взаимодействий менин-MLL, пригодных для лечения заболеваний, таких как
10 рак, включая без ограничения лейкоз, миелодиспластический синдром (MDS) и
миелопролиферативные неоплазии (MPN), и диабет.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хромосомные перегруппировки, влияющие на ген, ассоциированный с лейкозом
15 смешанного происхождения (*MLL*; *MLL1*; *KMT2A*), приводят в результате к
агрессивным видам острого лейкоза среди всех возрастных групп, и все еще
представляют собой практически неизлечимые заболевания, что подчеркивает срочную
необходимость в новых терапевтических подходах. Виды острого лейкоза,
предусматривающие такие хромосомные транслокации *MLL*, представляют собой
20 лимфоидное, миелоидное или бифенотипное заболевание и составляют от 5 до 10%
видов острого лейкоза у взрослых людей и примерно 70% у детей (Marschalek, Br J
Haematol 2011. 152(2), 141-54; Tomizawa et al., Pediatr Blood Cancer 2007. 49(2), 127-32).
MLL представляет собой гистон-метилтрансферазу, которая метилирует гистон H3 по
лизину 4 (H3K4) и выполняет функции в мультибелковых комплексах. Применение
25 индуцибельных аллелей с потерей функции *Mll1* продемонстрировало, что *Mll1* играет
важную роль в поддержании гемопоэтических стволовых клеток (HSC) и развитии В-
клеток, хотя его гистон-метилтрансферазная активность является не существенной для
крововетворения (Mishra et al., Cell Rep 2014. 7(4), 1239-47).

На сегодняшний день сообщалось о слиянии *MLL* с более 60 различными партнерами,
30 и оно было ассоциировано с формированием/прогрессированием лейкоза (Meyer et al.,
Leukemia 2013. 27, 2165–2176). Интересно, что домен SET (Su(var)3–9, энхансер zeste и
trithorax) *MLL* не сохраняется в химерных белках, но заменяется партнером по слиянию
(Thiel et al., Bioessays 2012. 34, 771-80). Рекрутирование ферментов, модифицирующих
хроматин, таких как Dot1L и/или комплекс pTEFb, партнером по слиянию приводит к

усиленной транскрипции и транскрипционной элонгации генов-мишеней MLL, в том числе генов *HOXA* (например, *HOXA9*) и кофактора *HOX MEIS1*, как наиболее значимых. Аберрантная экспрессия данных генов, в свою очередь, блокирует дифференциацию гемопоэтических клеток и усиливает пролиферацию.

5 Менин, который кодируется геном, ассоциированным с множественной эндокринной неоплазией 1 типа (*MEN1*), экспрессируется повсеместно и преимущественно локализуется в ядре. Было показано, что он взаимодействует с многочисленными белками и, следовательно, вовлекается во множество клеточных процессов. Наиболее изученной функцией менина является его роль в качестве онкогенного кофактора
10 слитых белков на основе MLL. Менин взаимодействует с двумя мотивами в N-концевом фрагменте MLL, который сохраняется во всех слитых белках, MBM1 (связывающий менин мотив 1) и MBM2 (Thiel et al., Bioessays 2012. 34, 771-80). Взаимодействие менин-MLL приводит к образованию новой поверхности взаимодействия для фактора роста эпителия хрусталика глаза (LEDGF). Хотя MLL
15 непосредственно связывается с LEDGF, присутствие менина является обязательным для стабильного взаимодействия между MLL и LEDGF и ген-специфичного рекрутирования на хроматин комплекса MLL посредством домена PWWP LEDGF (Cermakova et al., Cancer Res 2014. 15, 5139-51; Yokoyama & Cleary, Cancer Cell 2008. 8, 36-46). Кроме того, многочисленные генетические исследования показали, что менин
20 явно необходим для онкогенной трансформации с помощью слитых белков на основе MLL, что указывает на взаимодействие менин-MLL как на привлекательную терапевтическую мишень. Например, условная делеция *Men1* предупреждает лейкомогенез в клетках-предшественниках костного мозга, эктопически экспрессирующих продукты слияния MLL (Chen et al., Proc Natl Acad Sci 2006. 103, 25 1018-23). Подобным образом, генетическое нарушение взаимодействия слияния менин-продукт MLL посредством мутаций с потерей функции подавляет онкогенные свойства слитых белков на основе MLL, блокирует развитие лейкоза *in vivo* и снимает блок дифференциации MLL-трансформированных лейкозных бластных клеток. Данные исследования также показали, что менин необходим для поддержания экспрессии гена
30 *HOX* с помощью слитых белков на основе MLL (Yokoyama et al., Cell 2005. 123, 207-18). Кроме того, были разработаны низкомолекулярные ингибиторы взаимодействия менин-MLL, демонстрирующие, что данное белок-белковое взаимодействие является применимым в качестве мишени лекарственного средства, а также была продемонстрирована эффективность в доклинических моделях AML (Borjkin et al.,

Cancer Cell 2015. 27, 589-602; Cierpicki and Grembecka, Future Med Chem 2014. 6, 447-462). Вместе с наблюдением, что менин не является необходимым кофактором MLL1 во время нормального кроветворения (Li et al., Blood 2013. 122, 2039-2046), такие данные обосновывают нарушение взаимодействия менин-MLL как перспективный
5 новый терапевтический подход для лечения лейкоза с перестройкой MLL и других видов рака с активным профилем экспрессии гена *HOX/MEIS1*. Например, внутренняя частичная тандемная дупликация (PTD) в 5'-области гена *MLL* представляет собой другую основную аберрацию, которую обнаруживают преимущественно de novo и при
10 вторичном AML, а также миелодиспластических синдромах. Хотя молекулярный механизм и биологическая функция MLL-PTD недостаточно хорошо понятны, новые терапевтические стратегии целенаправленного воздействия, влияющие на взаимодействие менин-MLL также могут оказаться эффективными в лечении связанных с MLL-PTD видов лейкоза. Кроме того, было показано, что кастрационно-резистентный рак предстательной железы зависит от взаимодействия менин-MLL
15 (Malik et al., Nat Med 2015. 21, 344-52).

Белок MLL также известен как белок гистон-лизин-N-метилтрансфераза 2A (KMT2A) в научном поле (UniProt, № доступа Q03164).

20 В нескольких литературных источниках описаны ингибиторы, целенаправленно воздействующие на взаимодействие менин-MLL: в WO2011029054, J Med Chem 2016, 59, 892-913 описано получение производных тиенопиримидина и бензодиазепина; в WO2014164543 описаны производные тиенопиримидина и тиенопиридина; в *Nature Chemical Biology* March 2012, 8, 277-284 и Ren, J.; et al. *Bioorg Med Chem Lett* (2016),
25 26(18), 4472-4476 описаны производные тиенопиримидина; в *J Med Chem* 2014, 57, 1543-1556 описаны производные гидроксид- и аминометилпиперидина; во *Future Med Chem* 2014, 6, 447-462 рассмотрены низкомолекулярные и пептидомиметические соединения; в WO2016195776 описаны производные фуро[2,3-d]пиримидина, 9H-пурина, [1,3]оксазоло[5,4-d]пиримидина, [1,3]оксазоло[4,5-d]пиримидина,
30 [1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидина, тиено[2,3-b]пиридина и тиено[2,3-d]пиримидина; в WO2016197027 описаны производные 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина, пиридо[2,3-d]пиримидина и хинолина; и в WO2016040330 описаны соединения тиенопиримидина и тиенопиридина. В WO2017192543 описаны пиперидины в качестве ингибиторов менина. В

WO2017112768, WO2017207387, WO2017214367, WO2018053267 и WO2018024602 описаны ингибиторы взаимодействия менин-MLL. В WO2017161002 и WO2017161028 описаны ингибиторы взаимодействия менин-MLL. В WO2018050686, WO2018050684 и WO2018109088 описаны ингибиторы взаимодействия менин-MLL. В WO2018226976 описаны способы и композиции для ингибирования взаимодействия менина с белками MLL. В WO2018175746 представлены способы лечения гемобластозов и саркомы Юинга. В WO2018106818 и WO2018106820 представлены способы стимулирования пролиферации клеток поджелудочной железы. В WO2018153312 раскрыты азапирозоединения относящиеся к области медицинской химии. В WO2017132398 раскрыты способы, включающие приведение лейкемической клетки, характеризующейся мутацией в гене NPM1, в контакт с фармакологическим ингибитором взаимодействия между MLL и менином. В WO2019060365 описаны замещенные ингибиторы взаимодействия менин-MLL. В WO2020069027 описано лечение гемобластозов с помощью ингибиторов менина. Krivtsov et al., Cancer Cell 2019. №.6 Vol.36, 660-673, описывают ингибитор взаимодействия менин-MLL.

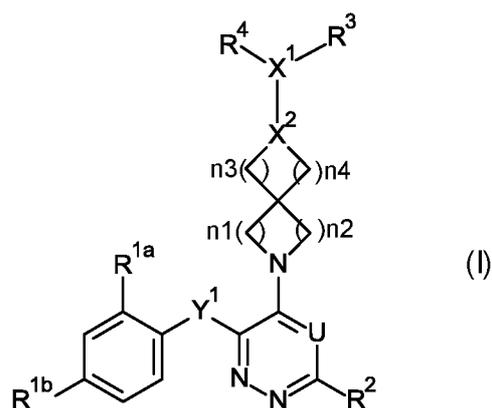
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Фиг. 1: эффективность исследования в подкожной (sc) модели с использованием Molm-14.

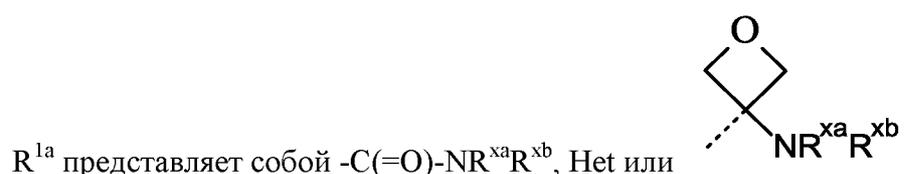
Фиг. 2: исследование эффективности в диссеминированной модели с использованием OCI-AML3.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I),



и их таутомерам и стереоизомерным формам, где



Het представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; где указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3 -6циклоалкила и

C_{1-4} алкила;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-O-$ или $-NR^{5c}-$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-OH или

$-C_{1-6}$ алкил- NR^{11} - $C(=O)$ - O - C_{1-4} алкил- O - $C(=O)$ - C_{1-4} алкил;

где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O$ - C_{1-4} алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила; $-C(=O)$ - C_{1-4} алкила; $-C(=O)$ - O - C_{1-4} алкила; $-C(=O)$ - $NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2$ - C_{1-4} алкила, $-O$ - C_{1-4} алкила, $-C(=O)$ - $NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}$ - $C(=O)$ - C_{1-4} алкила;

каждый из R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

15 Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного вещества.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного препарата и к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении развития рака, включая без ограничения лейкоз, миелодиспластический синдром (MDS) и миелопролиферативные неоплазии (MPN), и диабета.

20 В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или в предупреждении рака.

В конкретном варианте осуществления указанный рак выбран из видов лейкоза, лимфом, миелом или видов рака, представляющего собой солидную опухоль (например, рака предстательной железы, рака легкого, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака толстой кишки, рака печени, меланомы и глиобластомы и т. д.). В некоторых вариантах осуществления виды лейкоза включают виды острого лейкоза, виды хронического лейкоза, виды миелоидного лейкоза, виды миелогенного лейкоза, виды лимфобластного лейкоза, виды лимфоцитарного лейкоза, виды острого

миелогенного лейкоза (AML), виды хронического миелогенного лейкоза (CML), виды острого лимфобластного лейкоза (ALL), виды хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), виды Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (Т-PLL), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз (HCL), виды лейкоза с перестройкой MLL, виды лейкоза, ассоциированные с MLL-PTD, виды лейкоза с амплификацией MLL, виды MLL-положительного лейкоза, виды лейкоза, характеризующиеся профилями экспрессии генов *HOX/MEIS1* и т. д.

5

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть применимыми в лечении или предупреждении видов лейкоза, в частности видов лейкоза, вызванных мутацией нуклеофосмина (NPM1), например NPM1c.

10

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут характеризоваться улучшенными свойствами метаболической стабильности.

15

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут характеризоваться увеличенным периодом полураспада *in-vivo* ($T_{1/2}$).

20

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут снижать рост опухолей, например опухолей, имеющих перегруппировки/изменения в гене MLL (KMT2A) и/или мутации в гене NPM1.

25

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут обладать улучшенными PD-свойствами *in vivo* в течение продолжительного периода времени, например: подавление экспрессии гена-мишени, такого как MEIS1, и повышение экспрессии маркера дифференциации в течение периода по меньшей мере 16 часов.

30

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут характеризоваться улучшенным профилем безопасности (например, сниженным подавлением экспрессии hERG; улучшенной безопасностью для сердечно-сосудистой системы).

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты могут быть пригодными для введения доз Q.D. (один раз в день).

5 Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в комбинации с дополнительным фармацевтическим средством для применения в лечении или предупреждении рака, включая без ограничения лейкоз, миелодиспластический синдром (MDS) и миелопролиферативные неоплазии (MPN), и диабета.

10 Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, характеризующемуся тем, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно перемешивают с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

15 Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I), его фармацевтически приемлемую соль или сольват и дополнительное фармацевтическое средство, в виде объединенного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении или предупреждении рака, включая без ограничения лейкоз, миелодиспластический синдром (MDS) и миелопролиферативные неоплазии (MPN), и диабета.

20 Кроме того, настоящее изобретение относится к способу лечения или предупреждения заболевания, обусловленного пролиферацией клеток, у теплокровного животного, который предусматривает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, определенных в данном документе, или фармацевтической композиции или комбинации, определенных в данном документе.

25 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Термины "галогено" или "галоген", используемые в данном документе, означают фтор, хлор, бром и йод.

30 Приставка "C_{x-y}" (где x и y представляют собой целые числа), используемая в данном документе, означает число атомов углерода в данной группе. Таким образом, C₁₋₆алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода и т. д.

Термин "C₁₋₄алкил", применяемый в данном документе в качестве названия группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или

разветвленной цепью, содержащий от 1 до 4 атомов углерода, такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и т. п.

Аналогично термин " C_{1-6} алкил", применяемый в данном документе в качестве названия группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил и т. п.

Термин " C_{3-6} циклоалкил", применяемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Специалисту в данной области будет очевидно, что $S(=O)_2$ или SO_2 представляют собой сульфонильный фрагмент.

Специалисту в данной области будет очевидно, что CO или C(=O) представляет собой карбонильный фрагмент.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что группа, такая как -CRR-, представляет собой



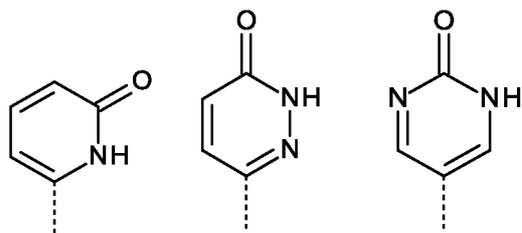
. Примером такой группы является $-CR^{5a}R^{5b}$.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что группа, такая как -NR-,

представляет собой $\begin{array}{c} R \\ | \\ -N- \end{array}$. Примером такой группы является $-NR^{5c}$.

Неограничивающие примеры "моноциклических 5- или 6-членных ароматических колец, содержащих один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент" включают без ограничения пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, триазинил или 1,2-дигидро-2-оксо-4-пиридинил.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и карбонильный фрагмент, включает без ограничения



Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой составной части, то каждая определяется независимо.

- 5 Если какая-либо переменная встречается более одного раза в любой формуле (например, в формуле (I)), то каждая определяется независимо.

10 Как правило, во всех случаях использования в настоящем изобретении термин "замещенный", если иное не указано или четко не следует из контекста, предназначен для обозначения того, что один или несколько атомов водорода, в частности от 1 до 4 атомов водорода, более конкретно от 1 до 3 атомов водорода, предпочтительно 1 или 2 атома водорода, более предпочтительно 1 атом водорода, при атоме или радикале, обозначенном выражением с применением "замещенный", заменены выбранным из
15 указанной группы, при условии, что не превышает нормальную валентность, и что в результате замещения образуется химически стабильное соединение, т. е. соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси (выделение после реакции, например очистка с помощью хроматографии на силикагеле). В конкретном варианте осуществления в
20 случае, если количество заместителей не указано явно, количество заместителей равняется одному.

Комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми только в случае, если такие комбинации обеспечивают химически стабильные соединения. Подразумевается, что "стабильное соединение" в данном контексте означает
25 соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до пригодной степени чистоты из реакционной смеси (выделение после реакции, например очистка с помощью хроматографии на силикагеле).

30 Специалисту в данной области техники будет понятно, что термин "необязательно замещенный" означает, что атом или радикал, обозначенный с использованием выражения "необязательно замещенный", может быть замещен или не замещен (это означает соответственно замещенный или незамещенный).

Если при фрагменте находятся два или больше заместителей, то они могут, если возможно и если иное не указано или четко не следует из контекста, замещать атомы водорода при одном и том же атоме или они могут замещать атомы водорода при различных атомах во фрагменте.

5 В контексте настоящего изобретения "насыщенный" означает "полностью насыщенный", если не указано иное.

10 Если иное не указано или четко не следует из контекста, группы ароматических колец могут быть присоединены к остальной части молекулы формулы (I) посредством любого доступного атома углерода кольца (С-связанный) или атома азота кольца (N-связанный).

Если иное не указано или четко не следует из контекста, группы ароматических колец могут быть необязательно замещены, где возможно, по атомам углерода и/или азота в соответствии с вариантами осуществления.

15 Термин "субъект", используемый в данном документе, означает животное, предпочтительно млекопитающее (например, кошку, собаку, примата или человека), более предпочтительно человека, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

20 Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей у животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, который включает облегчение или купирование симптомов заболевания или нарушения, подлежащего лечению.

25 Предполагается, что термин "композиция" охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают, непосредственно или опосредованно, из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

30 Предполагается, что термин "лечение", используемый в данном документе, означает все способы, которые могут предусматривать замедление, нарушение, подавление или прекращение развития заболевания, но не обязательно означает полное устранение всех симптомов.

Термины "соединение(-я) по (настоящему) изобретению" или "соединение(-я) в соответствии с (настоящим) изобретением", применяемые в данном документе,

подразумевают включение соединений формулы (I), а также их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Любая химическая формула, используемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, *R*, *S*) относительно одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термин "соединение(-я) формулы (I)" включает его(их) таутомеры и его(их) стереоизомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе используются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение предусматривает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют конкретную пространственную конфигурацию, образованную в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи вследствие значительного стерического затруднения. Предполагается, что все атропизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т. е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в *E*- или *Z*-конфигурации.

Заместители при двухвалентных циклических насыщенных или частично насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации.

Таким образом, настоящее изобретение предусматривает энантиомеры, атропизомеры, диастереомеры, рацематы, *E*-изомеры, *Z*-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, в случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

5 Значения всех этих терминов, т. е. энантиомеров, атропизомеров, диастереомеров, рацематов, *E*-изомеров, *Z*-изомеров, цис-изомеров, транс-изомеров и их смесей, известны специалисту в данной области.

Абсолютная конфигурация указана в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурацию при асимметрическом атоме определяют либо как *R*, либо как *S*. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут
10 обозначаться как (+) или

(-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

15 Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т. е. относится к содержанию менее 50%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее 10%, еще более предпочтительно менее 5%, в частности менее 2% и наиболее предпочтительно менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например,
20 указано как (*R*), то это означает, что соединение практически не содержит (*S*)-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как *E*, то это означает, что соединение практически не содержит *Z*-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Некоторые соединения в соответствии с формулой (I) также могут существовать в их
25 таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны в вышеприведенной формуле (I), включены в объем настоящего изобретения. Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

30 Фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты и соли присоединения основания. Такие соли можно получать посредством общепринятых способов, например, посредством реакции формы свободной кислоты или свободного основания с одним или несколькими эквивалентами соответствующего основания или кислоты, необязательно в растворителе или в среде, в которой соль является нерастворимой, с последующим удалением указанного растворителя или указанной

среды с применением стандартных методик (например, *in vacuo*, посредством лиофилизации или посредством фильтрации). Соли также можно получать путем обмена противоиона соединения по настоящему изобретению в форме соли с другим противоионом, например, с применением подходящей ионообменной смолы.

5 Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли, упоминаемые выше или ниже в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей с кислотами и основаниями, которые могут образовывать соединения формулы (I) и их сольваты.

10 Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандиовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, 15 этансульфоновая, бензолсульфоновая, *p*-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, *p*-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты. И наоборот, указанные формы солей можно превращать путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

20 Соединения формулы (I) и их сольваты, содержащие кислотный протон, также можно превращать в формы их нетоксичных солей с металлами или аминами путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями.

25 Соответствующие основные формы солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например соли лития, натрия, калия, цезия, магния, кальция и т. п., соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-*n*- 30 бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; соли бензатина, *N*-метил-*D*-глюкамина, гидрабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т. п. И наоборот, форму соли можно превращать путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

Термин "пролекарство" включает любое соединение, которое после перорального или парентерального введения, в частности перорального введения, метаболизируется *in-*

vivo с образованием (более) активной формы в экспериментально выявляемом количестве в течение предварительно определенного времени (например, в пределах интервала между введением доз от 0,5 до 24 часов, или, например, в пределах интервала между введением доз от 6 до 24 часов (т. е. от одного до четырех раз в 5 сутки)). Во избежание неоднозначности толкования, термин "парентеральное" введение включает все формы введения, отличные от перорального введения, в частности внутривенную (IV), внутримышечную (IM) и подкожную (SC) инъекции.

Пролекарства можно получать путем модификации присутствующих в соединении функциональных групп таким образом, что данные результаты модификации 10 расщепляются *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Модификации обычно получают путем синтеза исходного соединения с заместителем пролекарства. Как правило, пролекарства включают соединения, в которых гидроксильная, amino-, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа связана с любой группой, которая может отщепляться *in-vivo* с восстановлением 15 свободной гидроксильной, amino-, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы соответственно.

Примеры пролекарств включают без ограничения сложные эфиры и карбаматы гидроксильных функциональных групп, сложноэфирные группы карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные и N-основания Манниха. Общую 20 информацию о пролекарствах можно найти, например, в Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Термин "сольват" включает формы присоединения растворителя, а также их соли, которые могут образовывать соединения формулы (I). Примерами таких форм присоединения растворителя являются, например, гидраты, алкоголяты и т. п.

25 Соединения по настоящему изобретению, полученные в описанных ниже способах, можно синтезировать в виде смесей энантиомеров, в частности, рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделять друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов включает 30 жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если необходим конкретный стереоизомер, то предпочтительно указанное соединение

синтезировать с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно применяют энантимерно чистые исходные вещества.

Термин "энантимерно чистый", используемый в данном документе, означает, что продукт содержит по меньшей мере 80% по весу одного энантиомера и 20% по весу или меньше другого энантиомера. Предпочтительно продукт содержит по меньшей мере 90% по весу одного энантиомера и 10% по весу или меньше другого энантиомера. В наиболее предпочтительном варианте осуществления термин "энантимерно чистый" означает, что композиция содержит по меньшей мере 99% по весу одного энантиомера и 1% или меньше другого энантиомера.

10 Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, которые идентичны приведенным в данном документе за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, характеризующимся атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (или наиболее распространенных из встречающихся в природе).

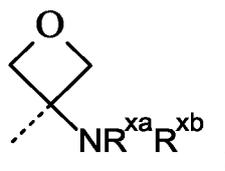
Все изотопы и изотопные смеси любого конкретного атома или элемента, как определено в данном документе, рассматриваются в рамках соединений по настоящему изобретению, как встречающиеся в природе, так и полученные синтетическим путем, как с природным изотопным составом, так и в изотопно-обогащенной форме.

20 Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Предпочтительно изотоп выбран из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и ^{18}F . Предпочтительно изотоп выбран из группы, состоящей из ^2H , ^3H , ^{11}C и ^{18}F . Более предпочтительно изотоп представляет собой ^2H , ^3H или ^{13}C . Более предпочтительно изотоп представляет собой ^2H или ^{13}C . Более предпочтительно изотоп представляет собой ^2H . В частности, дейтерированные соединения и ^{13}C -содержащие соединения включены в объем настоящего изобретения. В частности, предполагается, что дейтерированные соединения включены в объем настоящего изобретения.

30 Определенные меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, меченные с помощью ^3H и ^{14}C) могут быть пригодными, например, в анализах распределения субстрата в тканях. Изотопы тритий (^3H) и углерод-14 (^{14}C) применимы вследствие легкости их получения и возможности выявления. Кроме того,

замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической стабильности (например, увеличение периода полураспада *in-vivo* или уменьшение необходимой дозы) и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых случаях. Позитронно-активные изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , пригодны для исследований с помощью позитронно-эмиссионной томографии (PET). Визуализация посредством PET при раке находит применимость, помогая локализовать и идентифицировать опухоли, стадию заболевания и определять подходящее лечение. Раковые клетки человека сверхэкспрессируют множество рецепторов или белков, которые являются потенциальными молекулярными мишенями, специфическими в отношении заболевания. Меченные радиоактивным изотопом метки, которые связываются с высокой аффинностью и специфичностью с такими рецепторами или белками на опухолевых клетках, обладают большим потенциалом для диагностической визуализации и таргетной радионуклидной терапии (Charron, Carlie L. et al. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57(37), 4119-4127). Кроме того, мишень-специфические радиоактивные метки для PET можно применять в качестве биомаркеров для изучения и оценки патологии, например, посредством измерения экспрессии мишени и ответа на лечение (Austin R. et al. *Cancer Letters* (2016), doi: 10.1016/j.canlet.2016.05.008).

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где



R^{1a} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$, Нет или

Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент;

где указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3 -

C_6 циклоалкила и

C_{1-4} алкила;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и

C_{3-6} циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}-$, $-O-$ или $-NR^{5c}-$;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

5 каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,
10 C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН
или

$-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3

15 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями,
каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена или $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила;
 $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила замещенного

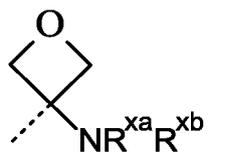
20 одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из
группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-$
 $NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей
из водорода и C_{1-6} алкила;

25 и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где



R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$, Нет или

30 Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо,
содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент;

где указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C₃-6циклоалкила и

C₁₋₄алкила;

5 каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y¹ представляет собой -CR^{5a}R^{5b}-, -O- или -NR^{5c}-;

10 R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -NR^{7a}R^{7b};

U представляет собой N или CH;

каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X¹ представляет собой CH, и X² представляет собой N;

15 R⁴ представляет собой изопропил;

каждый из R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₄алкила и C₃₋₆циклоалкила;

R³ представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b};

20 где C₁₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, OH и -O-C₁₋₄алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано, галогена, -S(=O)₂-

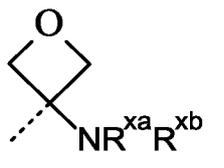
25 C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -C(=O)-NR^{10a}R^{10b} и -NR^{10c}-C(=O)-C₁₋₄алкила;

каждый из R^{10a}, R^{10b}, R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

30 В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где



R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$, Het или

Het представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; где указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3 -циклоалкила и

C_{1-4} алкила;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

10 R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}$ -, -O- или $-NR^{5c}$ -;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, -O- C_{1-4} алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

15 каждый из n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

20 C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и -O- C_{1-4} алкила;

25 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2$ - C_{1-4} алкила, -O- C_{1-4} алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

30 и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ или Нет;

5 Нет представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее два атома азота;

где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо замещено одним C_3 -6циклоалкилом;

10 R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N или CH;

15 каждый из n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН

20 или

$-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и - $O-C_{1-4}$ алкила;

25 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила;

$-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила;

30 каждый из R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы,

состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ или Нет;

Нет представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее два атома азота; где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо замещено одним C_{3-6} циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N или CH;

каждый из n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH и -O- C_{1-4} алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано, галогена, $-S(=O)_2-$

C_{1-4} алкила, -O- C_{1-4} алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N или CH;

каждый из n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

5

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b};

где C₁₋₆алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH и -O-C₁₋₄алкила;

10

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано, галогена, -S(=O)₂-

15 C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила, -C(=O)-NR^{10a}R^{10b} и -NR^{10c}-C(=O)-C₁₋₄алкила;

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₆алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

20 В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где R^{1a} представляет собой -C(=O)-NR^{xa}R^{xb} или Нет;

Нет представляет собой пиримидинил, замещенный одним C₃₋₆циклоалкилом;

25 R^{xa} и R^{xb} представляют собой C₁₋₄алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

30 каждый из n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b};

- где C_{1-6} -алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним -ОН;
каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,
 C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из
которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -О- C_{1-4} -алкила и -NR^{10c}-
5 C(=O)- C_{1-4} -алкила;
каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -
алкила;
и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.
- 10 В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),
определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где
 R^{1a} представляет собой -C(=O)-NR^{xa}R^{xb} или Нет;
Нет представляет собой пиримидинил, замещенный одним C_{3-6} -циклоалкилом;
 R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} -алкил;
- 15 R^{1b} представляет собой F;
 Y^1 представляет собой -O-;
 R^2 представляет собой водород;
U представляет собой N;
 n_2 равняется 2;
- 20 n_1 , n_3 и n_4 равняются 1;
- X^1 представляет собой СН, и X^2 представляет собой N;
 R^4 представляет собой изопропил;
 R^3 представляет собой - C_{1-6} -алкил-NR^{8a}R^{8b};
- 25 где C_{1-6} -алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним -ОН;
каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,
 C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из
которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -О- C_{1-4} -алкила и -NR^{10c}-
C(=O)- C_{1-4} -алкила;
- 30 каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} -
алкила;
и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

5 R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

n_2 равняется 2;

10 n_1 , n_3 и n_4 равняются 1;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

15 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из

которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

20 и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

25 R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

30 U представляет собой N;

n_2 равняется 2;

n_1 , n_3 и n_4 равняются 1;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

5 C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и $-\text{NR}^{10c}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

10 и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где R^{1a} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$;

15 R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

20 каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$;

25 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано, галогена, $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила и $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{10a}\text{R}^{10b}$;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

30 и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

- R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;
 R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;
 R^{1b} представляет собой F;
 Y^1 представляет собой -O-;
- 5 R^2 представляет собой водород;
U представляет собой N;
каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;
- X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;
- 10 R^4 представляет собой изопропил;
 R^3 представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$;
каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,
 C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый
из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано, галогена, $-S(=O)_2-$
- 15 C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$;
каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;
и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.
- 20 В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),
определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где
 R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;
 R^{xa} и R^{xb} представляют собой водород или C_{1-4} алкил;
 R^{1b} представляет собой F;
- 25 Y^1 представляет собой -O-;
 R^2 представляет собой водород;
U представляет собой N;
каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;
- 30 X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;
 R^4 представляет собой изопропил;
 R^3 представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$;
каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-$ C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

5

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

10

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой водород или C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

15

U представляет собой N;

каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

20

R^3 представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и $-O-C_{1-4}$ алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

25

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

30

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH , и X^2 представляет собой N ;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-\text{C}_{1-6}\text{алкил}-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$;

- 5 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкилом;
и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

- 10 определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^{1a} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F ;

Y^1 представляет собой $-\text{O}-$;

- 15 R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N ;

каждый из $n1$, $n2$, $n3$ и $n4$ независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH , и X^2 представляет собой N ;

- 20 R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкилом;
и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

25

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^{1a} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{xa}\text{R}^{xb}$ или Het ;

Het представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо,

- 30 содержащее два атома азота;

где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним C_{3-6} циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F ;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

5

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C₁₋₆алкил-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}, -C₁₋₆алкил-OH
или

10 -C₁₋₆алкил-NR¹¹-C(=O)-O-C₁₋₄алкил-O-C(=O)-C₁₋₄алкил;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁₋₆алкила;

-C(=O)-C₁₋₄алкила; -C(=O)-O-C₁₋₄алкила; -C(=O)-NR^{12a}R^{12b} и C₁₋₆алкила, замещенного
одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из
группы, состоящей из циано, галогена, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила и -O-C₁₋₄алкила;

15 каждый из R^{9a}, R^{9b}, R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и
C₁₋₆алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),

20 определенным в данном документе, и к их таутомерам и стереоизомерным формам, где

R^{1a} представляет собой -C(=O)-NR^{xa}R^{xb};

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C₁₋₄алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

25 R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

30 R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b}, -C₁₋₆алкил-C(=O)-NR^{9a}R^{9b} или -C₁₋₆алкил-
OH;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила и $-O-C_{1-4}$ алкила;

5 каждый из R^{9a} , R^{9b} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

10 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^{1b} представляет собой F.

15 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^2 представляет собой водород.

20 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к любой их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где $n1$ равняется 1, $n2$ равняется 2, $n3$ равняется 1, и $n4$ равняется 1.

25 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Y^1 представляет собой -O-.

30 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

Y^1 представляет собой -O-; и

U представляет собой N.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

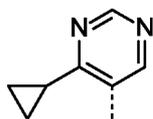
5 Y¹ представляет собой -O-;

U представляет собой N;

R^{1b} представляет собой F; и

R² представляет собой водород.

10 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой



15 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо замещено одним C₃-
20 циклоалкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов
25 осуществления, где Нет представляет собой моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота; где указанное моноциклическое 5- или 6-членное ароматическое кольцо замещено одним C₃-
циклоалкилом; и

R^{1b} представляет собой F.

30 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или

к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой моноциклическое 6-членное ароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота; где указанное моноциклическое 6-членное ароматическое кольцо замещено одним С₃₋₆циклоалкилом.

5

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где Нет представляет собой моноциклическое 6-членное ароматическое
10 кольцо, содержащее один или два атома азота; где указанное моноциклическое 6-членное ароматическое кольцо замещено одним С₃₋₆циклоалкилом; и R^{1b} представляет собой F.

10

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким
15 соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b};
20 где С₁₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и -О-С₁₋₄алкила.

15

20

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким
25 соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где R³ представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b};
30 где С₁₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и -О-С₁₋₄алкила.

25

30

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к

какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$.

5 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

10 где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый

15 из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-$ C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к

20 какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов

осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или

25 тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из

циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый

из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-$ C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

30

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к

какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов

осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$,

где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила;

5 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$.

10 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$,

15 где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

20 C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

25 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$,

30 где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов

5 осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и -О- C_{1-4} алкила;

10 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

15 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов

осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

20 где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и -О- C_{1-4} алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

25 соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов

осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

30 где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и -О- C_{1-4} алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к

какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

5 где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

10 C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-$ C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

15 R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

20 C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-$ C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

25 соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

30 где C_{2-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -C(=O)-NR^{10a}R^{10b}.

5 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R³ представляет собой -C₂₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b};

10 где C₂₋₆алкильный фрагмент в определении R³ может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и -O-C₁₋₄алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

15 C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -C(=O)-NR^{10a}R^{10b}.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к 20 какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R³ представляет собой -C₁₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b};

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых

25 независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано, галогена, -S(=O)₂-C₁₋₄алкила, -O-C₁₋₄алкила и -C(=O)-NR^{10a}R^{10b}.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к 30 какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R³ представляет собой -C₂₋₆алкил-NR^{8a}R^{8b};

где C_{2-6} -алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, -ОН и -О- C_{1-4} алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

- 5 C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, -О- C_{1-4} алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

- 10 соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{2-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

где C_{2-6} -алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или

15 тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена и -О- C_{1-4} алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, -О- C_{1-4} алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

20

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов

- 25 осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых

независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, -

- 30 О- C_{1-4} алкила,
 $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к

какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

R^{8a} представляет собой C_{1-6} алкил; и

5 R^{8b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный одним $-O-C_{1-4}$ алкилом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов

10 осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или

$-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3

15 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена или $-O-C_{1-4}$ алкила.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким

20 соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ или

$-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

25 где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила.

30 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где

R^3 представляет собой $-CH_2-CH_2-CH_2-NR^{8a}R^{8b}$.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов

5 осуществления, где

R^3 представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$;

R^{8a} представляет собой метил; и

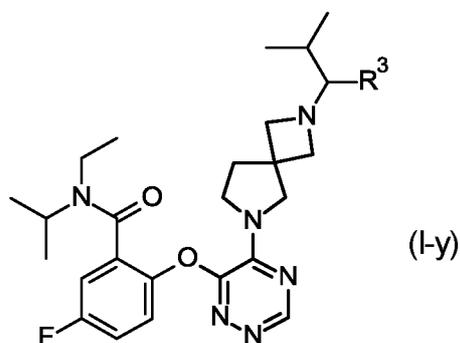
R^{8b} представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$.

10 В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где C_{1-6} алкил в определении R^3

$-\text{C}_{1-6}$ алкил- $\text{NR}^{8a}\text{R}^{8b}$ ограничен $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

15

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таким соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям и сольватам или к какой-либо их подгруппе, указанным в каком-либо из других вариантов осуществления, где соединения формулы (I) ограничены соединениями формулы (I-y),



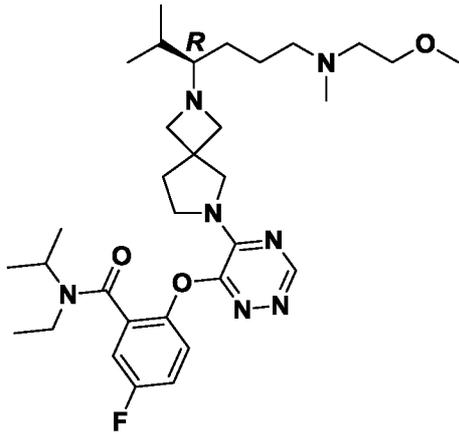
20

где R^3 является таковым, как определено для соединений формулы (I) или какой-либо их подгруппы, указанных в каком-либо из других вариантов осуществления.

В формуле (I-y): n_1 равняется 1, n_2 равняется 2, n_3 равняется 1, и n_4 равняется 1.

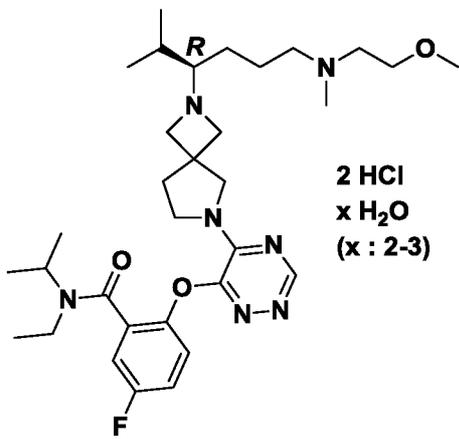
25

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой



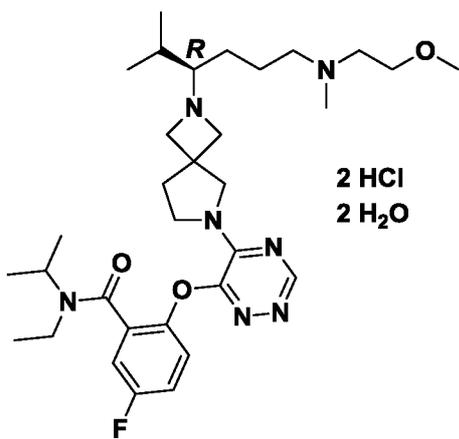
и его фармацевтически приемлемые соли присоединения и сольваты.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой

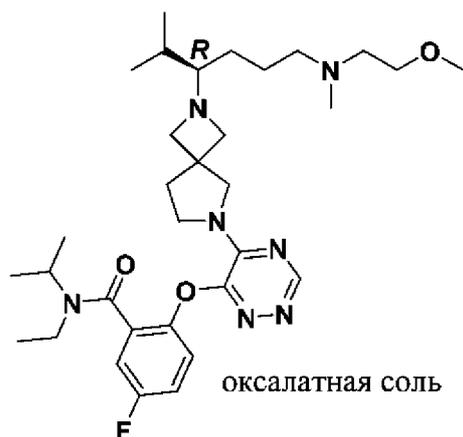


5

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой



10 В одном варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой



В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к подгруппе формулы (I), которая определена на общих схемах реакций.

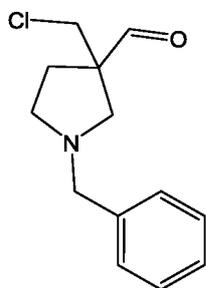
5

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из любых приведенных в качестве примера соединений, их таутомеров и стереоизомерных форм и их свободных оснований, любых фармацевтически приемлемых солей присоединения и сольватов.

10

Предполагается, что все возможные комбинации вышеуказанных вариантов осуществления попадают в объем настоящего изобретения.

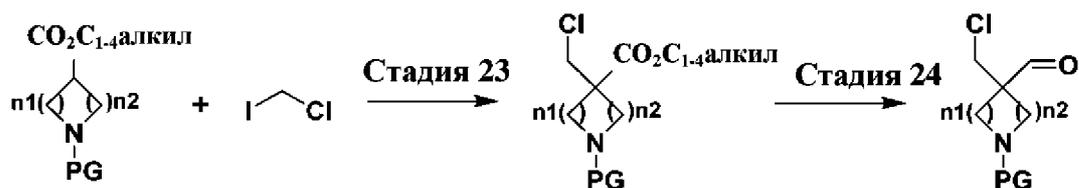
15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к промежуточному соединению,



и его таутомерам и стереоизомерным формам,
и к его фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

20

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения промежуточного соединения, включающему следующие стадии:



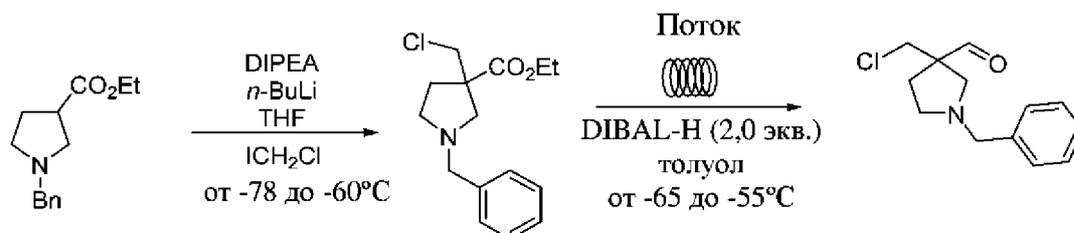
где PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как бензил;

5 где n1 и n2 являются такими, как определено для формулы (I);

стадия 23: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до -25°C , в присутствии подходящих оснований, таких как, например, DIEA и n-BuLi, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

10 стадия 24: при подходящей температуре, такой как, например, от -55°C до -65°C , в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, DIBAL-H, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, проводят в подходящей для химии непрерывных потоков системе.

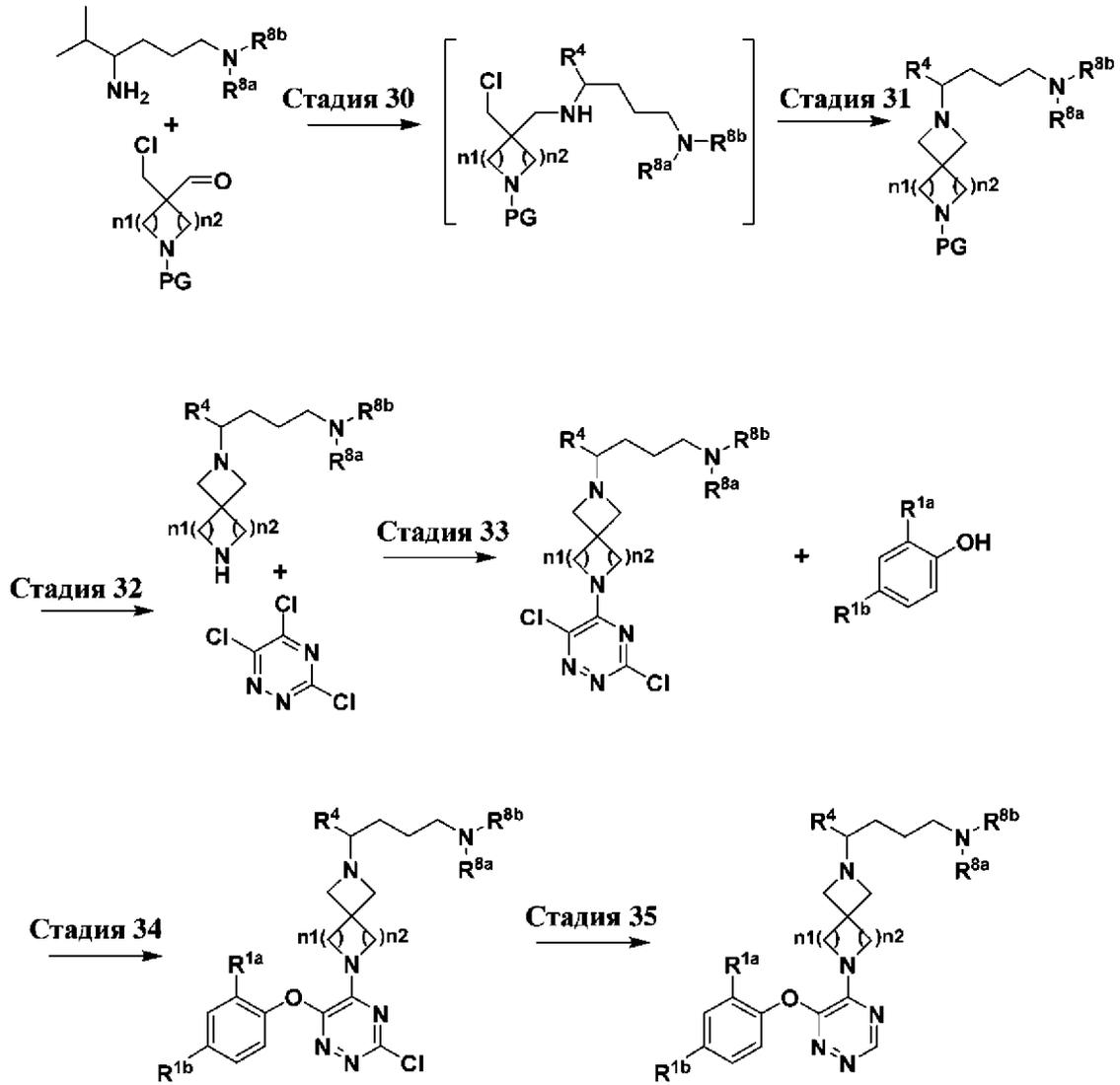
15 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения промежуточного соединения, включающему следующие стадии:



20 первая реакция при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до -25°C , в присутствии подходящих оснований, таких как, например, DIEA и n-BuLi, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

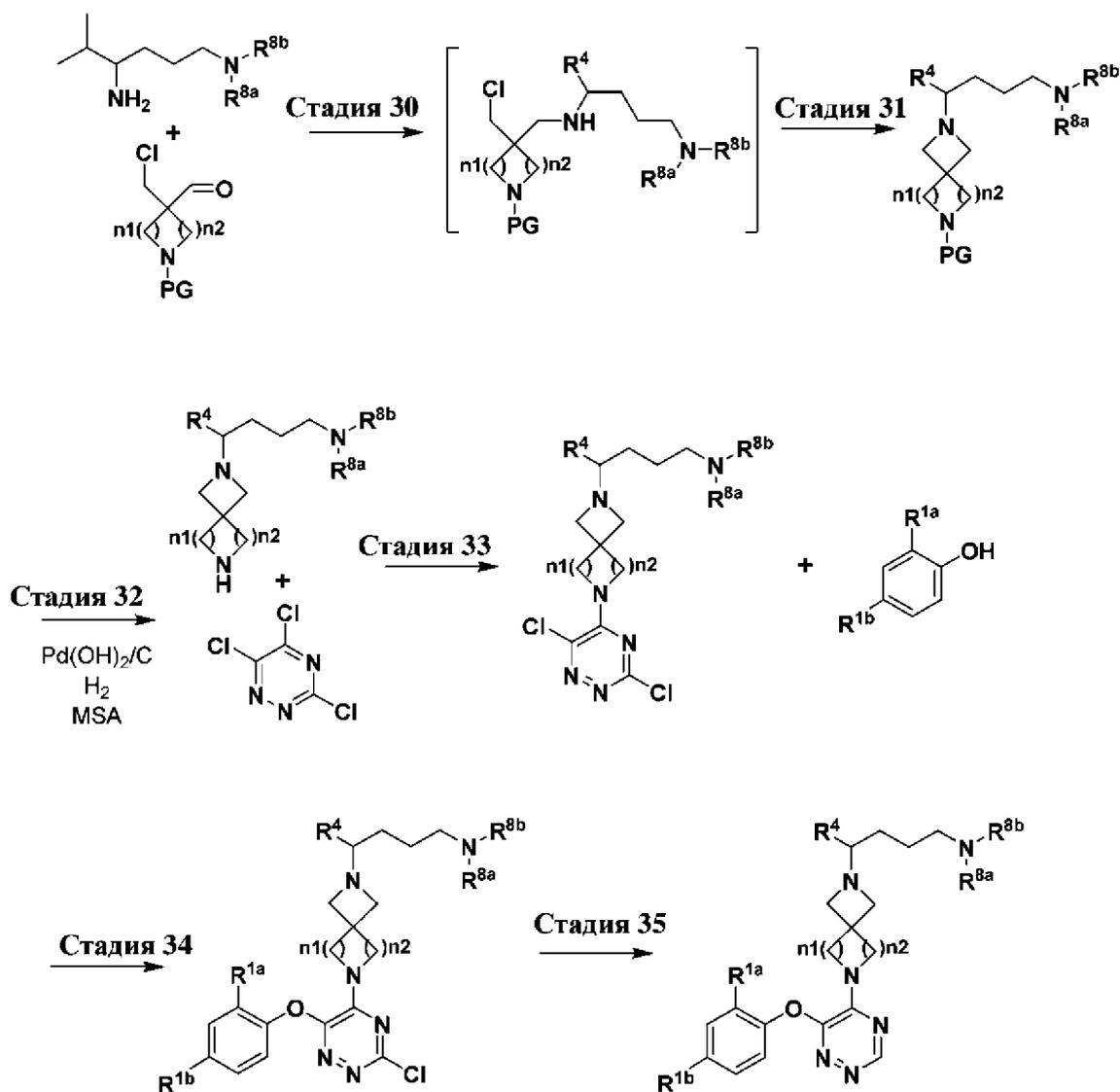
25 затем, реакцию при подходящей температуре, такой как, например, от -55°C и -65°C , в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например DIBAL-H, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, проводили в подходящей для химии непрерывных потоков системе.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения промежуточного соединения, включающему следующие стадии:



5 PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как бензил; другие переменные являются такими, как определено для формулы (I).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения промежуточного соединения, включающему следующие стадии:



PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как бензил; другие переменные являются такими, как определено для формулы (I);

5 стадия 30: при подходящей температуре, такой как, например, от 5°C до 30°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, NaBH(OAc)_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, толуол;

10 стадия 31: при подходящей температуре, такой как, например, от 50°C до 55°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2HPO_4 , в подходящем растворителе, таком как, например, H_2O ;

стадия 32: при подходящей температуре, такой как, например, от -5°C до 45°C , в атмосфере водорода в подходящем диапазоне значений давления, таком как, например,

от 0,27 до 0,40 МПа, в присутствии гидроксида палладия на угле, в присутствии MSA в подходящем растворителе, таком как EtOH;

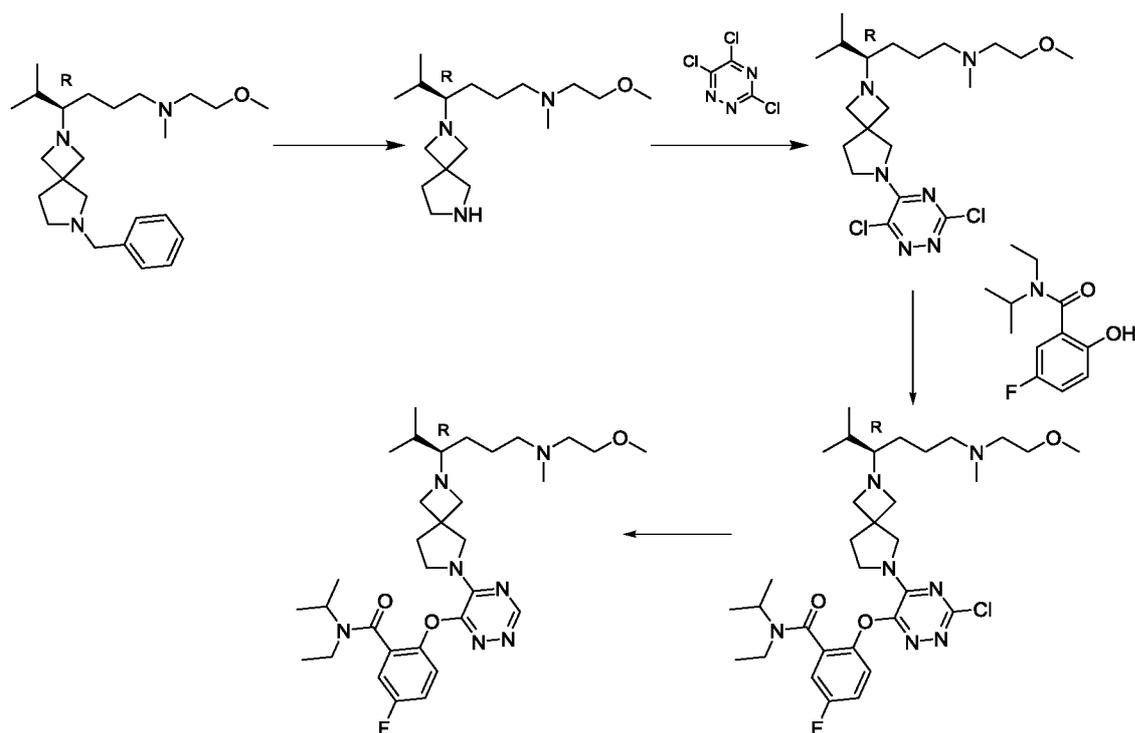
стадия 33: при подходящей температуре, такой как, например, от -50°C до -40°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;

стадия 34: при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TMG, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;

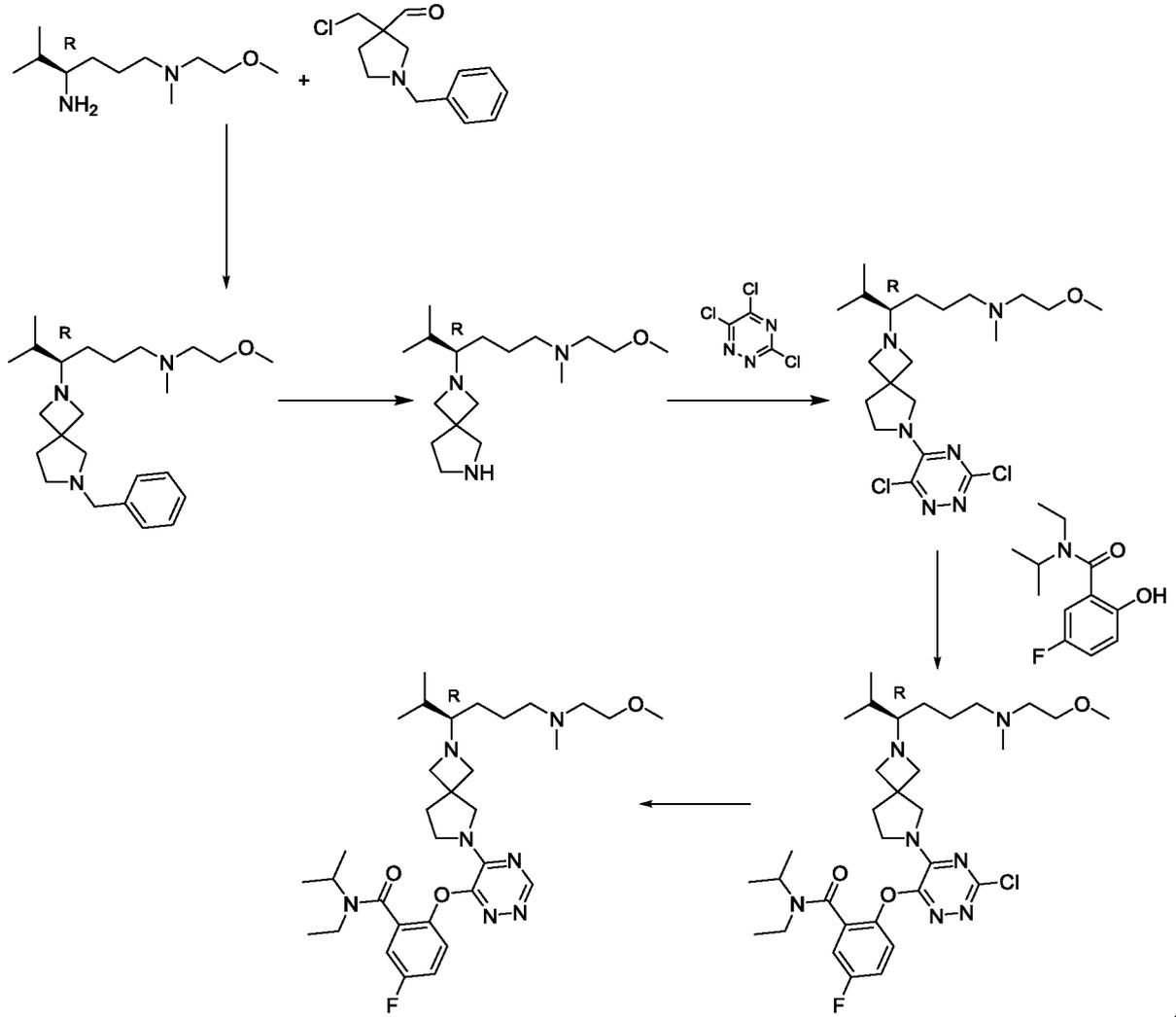
стадия 35: при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C, в

атмосфере водорода в подходящем диапазоне значений давления, таком как, например, от 0,20 до 0,30 МПа, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, в подходящем растворителе, таком как MeOH.

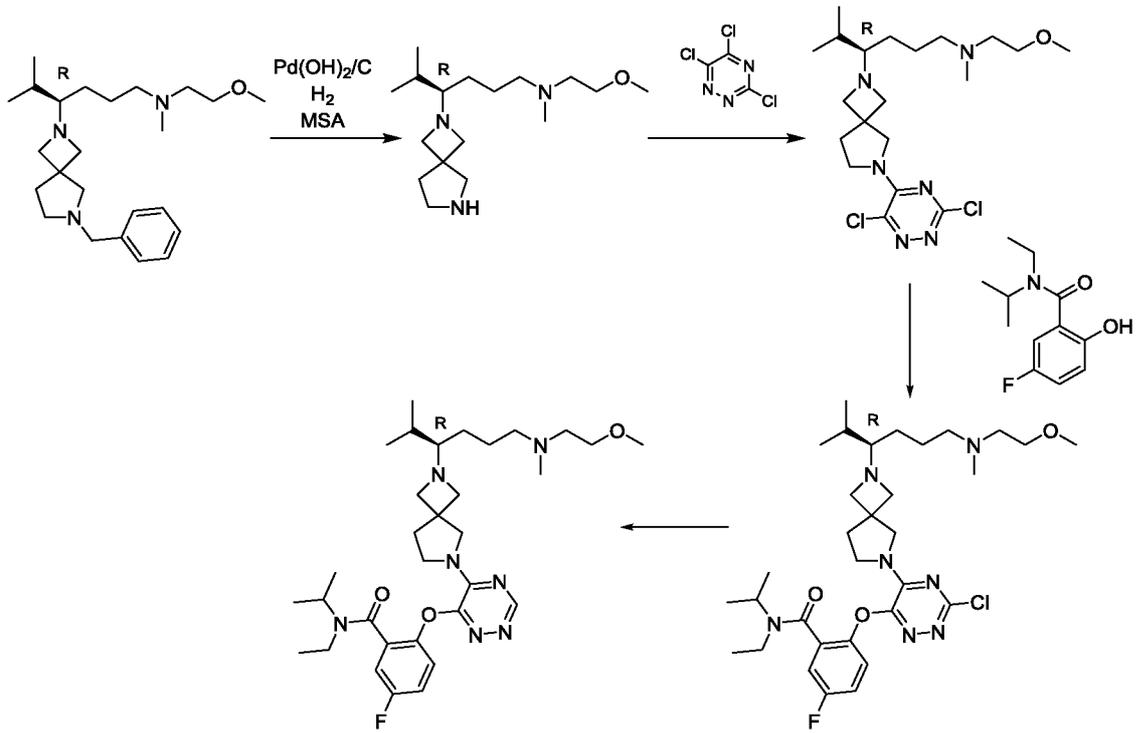
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему следующие стадии:



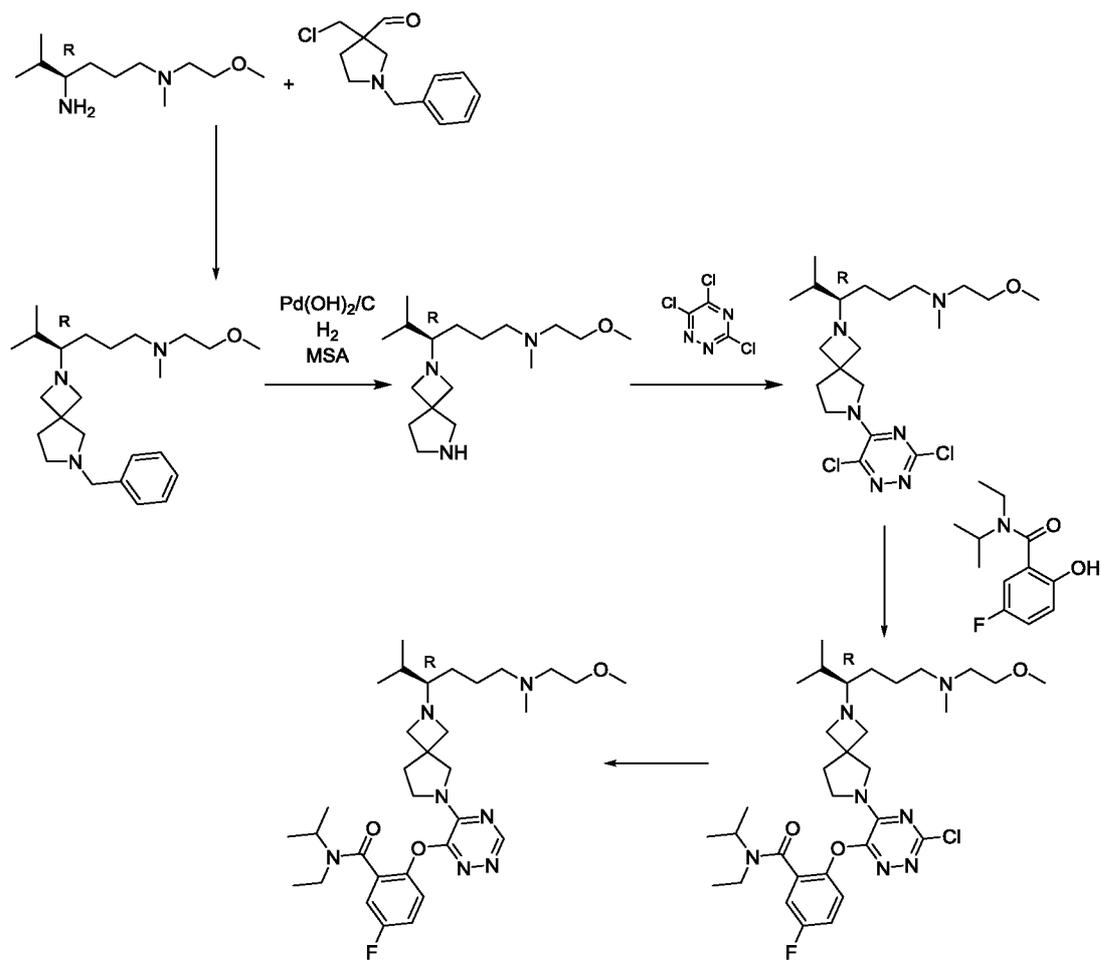
В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему следующие стадии:



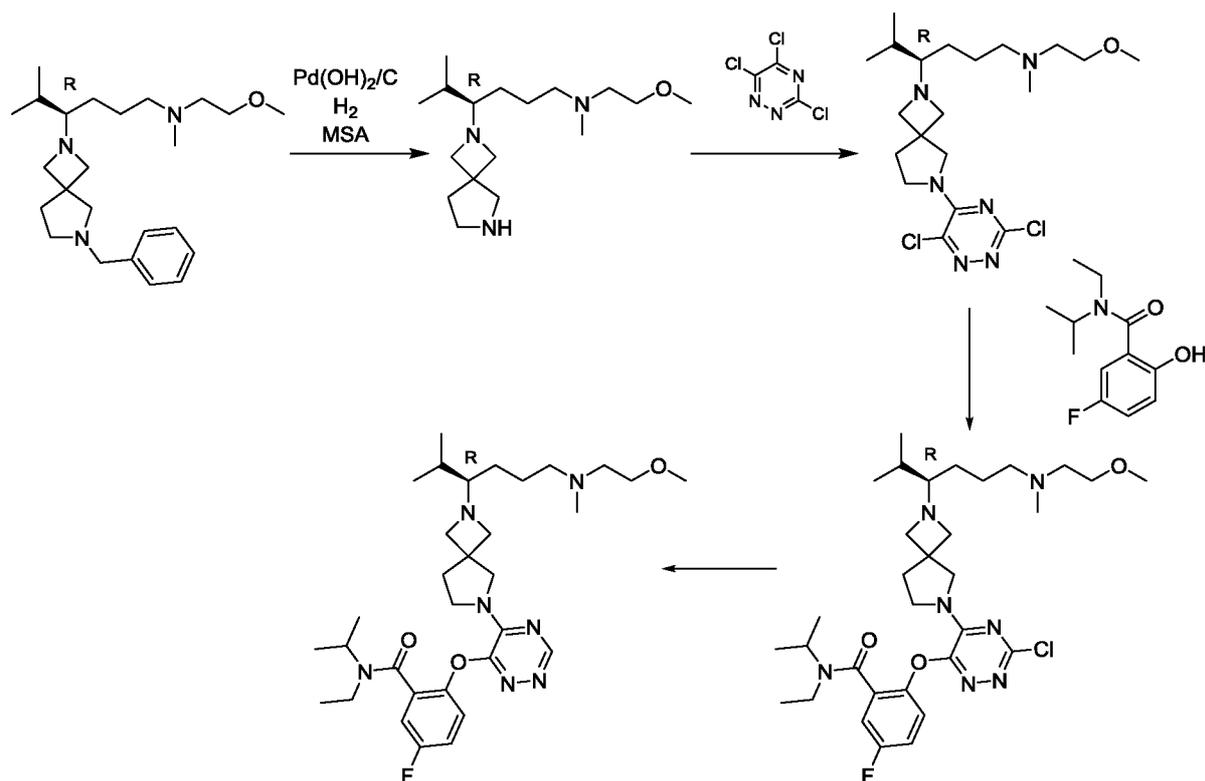
5 В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему следующие стадии:



В другом варианте осуществления настоящего изобретение относится к способу получения соединения, включающему следующие стадии:

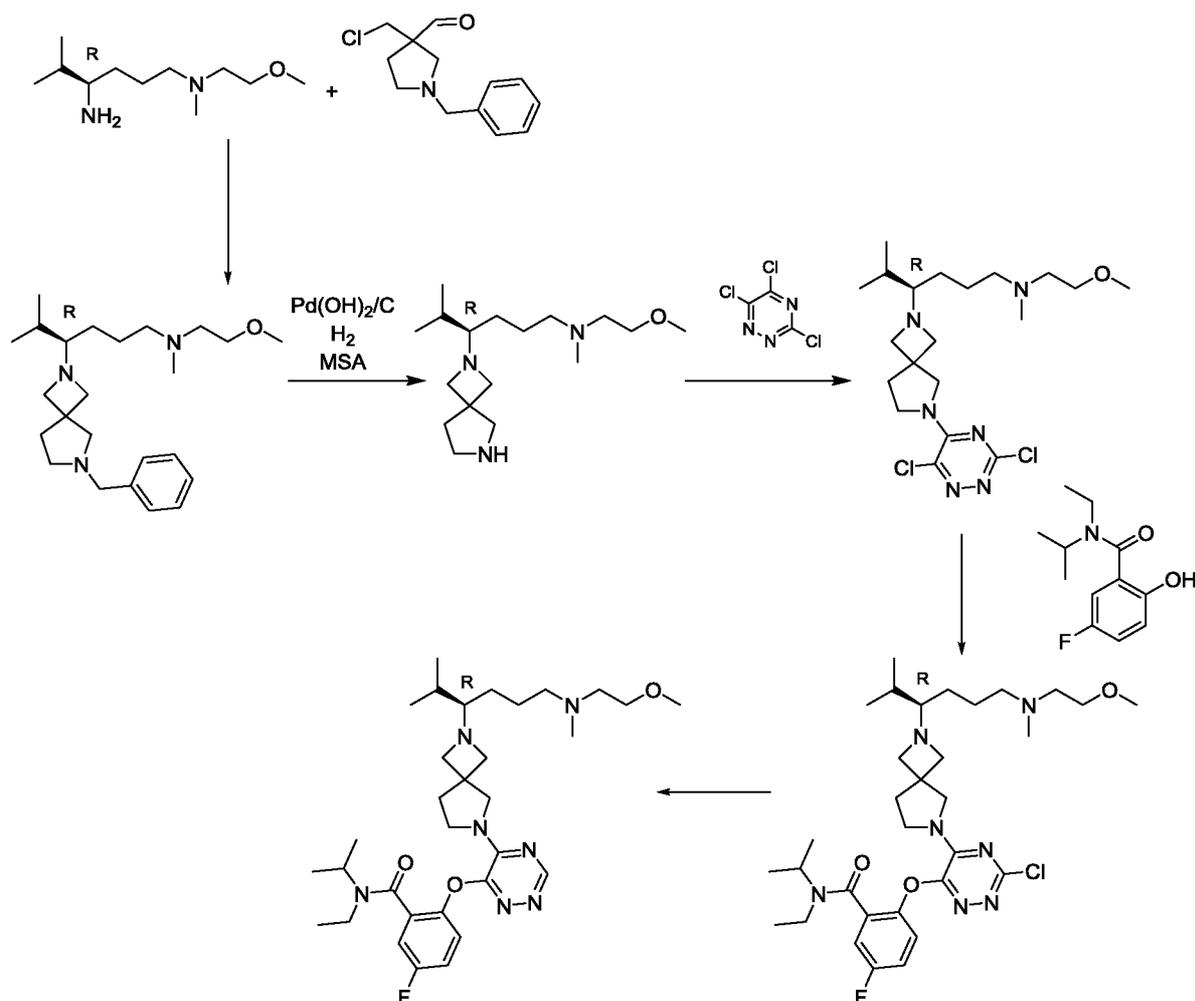


В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему следующие стадии:



- на первой стадии: при подходящей температуре, такой как, например, от -5°C до 45°C , в атмосфере водорода в подходящем диапазоне значений давления, таком как, например, от 0,27 до 0,40 МПа, в присутствии гидроксида палладия на угле, в присутствии MSA в подходящем растворителе, таком как EtOH;
- 5 на следующей стадии: при подходящей температуре, такой как, например, от -50°C до -40°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;
- на следующей стадии: при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, TMG, в
- 10 подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;
- на следующей стадии при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C , в атмосфере водорода в подходящем диапазоне значений давления, таком как, например, от 0,20 до 0,30 МПа, в присутствии подходящего катализатора, такого как,
- 15 например, палладий на угле, в подходящем растворителе, таком как MeOH.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединения, включающему следующие стадии:



на первой стадии: сначала при подходящей температуре, такой как, например, от 5°C до 30°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, ТЕА, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, NaBH(OAc)₃, в
5 подходящем растворителе, таком как, например, толуол; и затем при подходящей температуре, такой как, например, от 50°C до 55°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, K₂HPO₄, в подходящем растворителе, таком как, например, H₂O;

на следующей стадии, при подходящей температуре, такой как, например, от -
10 5°C до 45°C, в атмосфере водорода в подходящем диапазоне значений давления, таком как, например, от 0,27 до 0,40 МПа, в присутствии гидроксида палладия на угле, в присутствии MSA в подходящем растворителе, таком как EtOH;

на следующей стадии: при подходящей температуре, такой как, например, от -50°C до -
15 40°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, ТЕА, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;

на следующей стадии: при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TMG, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;

5 на следующей стадии при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C, в атмосфере водорода в подходящем диапазоне значений давления, таком как, например, от 0,20 до 0,30 МПа, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, в подходящем растворителе, таком как MeOH.

СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I)

10 В этом разделе, как и во всех других разделах, если контекст не указывает на иное, ссылки к формуле (I) также включают все другие подгруппы и их примеры, как определено в данном документе.

Общие способы получения некоторых типичных примеров соединений формулы (I) описаны в данном документе и в конкретных примерах, и, как правило, их получают из
15 исходных веществ, являющихся либо коммерчески доступными, либо получаемыми с помощью стандартных способов синтеза, обычно применяемых специалистами в области органической химии. Подразумевается, что следующие схемы только демонстрируют примеры настоящего изобретения и ни в коей мере не ограничивают настоящее изобретение.

20 В качестве альтернативы соединения по настоящему изобретению можно также получать с помощью протоколов реакций, аналогичных описанным на общих схемах ниже, в комбинации со стандартными способами синтеза, широко применяемыми специалистами в данной области.

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах,
25 хотя это и не всегда явно показано, может потребоваться защита реакционноспособных функциональных групп (например, гидрокси-, amino- или карбоксигрупп), если они необходимы в конечном продукте, для того, чтобы избежать их нежелательного участия в реакциях. Как правило, можно применять традиционные защитные группы (PG) в соответствии со стандартной практикой. Защитные группы можно удалять на
30 подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники.

Специалисту в данной области будет понятно, что в реакциях, описанных на схемах, возможно, будет целесообразно или необходимо проводить реакцию в инертной атмосфере, такой как, например, атмосфера газообразного N₂.

5 Специалисту в данной области техники будет очевидно, что возможно будет необходимо охладить реакционную смесь перед обработкой продукта реакции (касается ряда манипуляций, необходимых для выделения и очистки продукта(продуктов) химической реакции, таких как, например, гашение, колоночная хроматография, экстракция).

Специалисту в данной области будет понятно, что нагревание реакционной смеси при перемешивании может увеличивать выход реакции. В некоторых реакциях можно применять нагревание с помощью микроволнового излучения вместо традиционного нагревания для сокращения общего времени реакции.

10 Специалисту в данной области будет понятно, что другая последовательность химических реакций, показанная на схемах ниже, также может приводить к образованию необходимого соединения формулы (I).

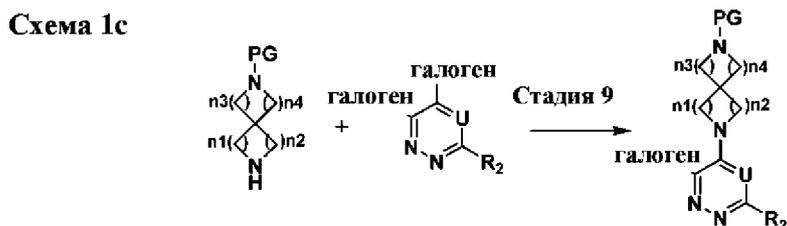
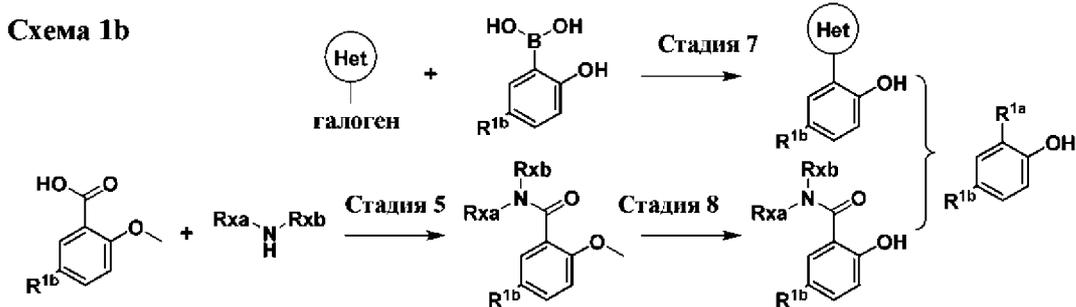
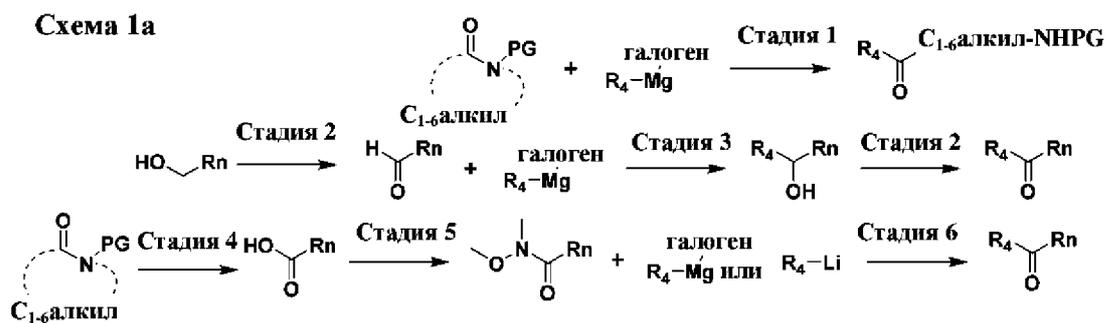
15 Специалисту в данной области будет понятно, что промежуточные соединения и конечные соединения, показанные на схемах ниже, могут быть дополнительно функционализированы в соответствии со способами, общеизвестными специалисту в данной области. Промежуточные соединения и соединения, описанные в данном документе, можно выделять в свободной форме или в виде их соли или сольвата. Промежуточные соединения и соединения, описанные в данном документе, могут быть синтезированы в виде смеси таутомеров и стереоизомерных форм, которые можно
20 отделить друг от друга в соответствии с процедурами разделения, известными из уровня техники.

Общие схемы синтеза

25 Все аббревиатуры, применяемые в общих схемах, являются такими, как определено в таблице в разделе примеры. Переменные являются такими, как определено в объеме настоящего изобретения или как конкретно определено на общих схемах.

Часть А) Схемы 1a, 1b, 1c, 2a, 2b и 3

$R_n = C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}PG$, или C_{1-6} алкил- OPG , или C_{1-6} алкил- $C(=O)OR^{9a}$, $PG =$ защитная группа



На схеме 1a, 1b и 1c применены следующие условия реакции:

- стадия 1: при подходящей температуре, такой как, например, $-70^{\circ}C$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TMEDA, и подходящего металлоорганического реагента, такого как, например, бромид изопропилмагния, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;
- 5 стадия 2: при подходящей температуре, такой как, например, от $0^{\circ}C$ до к. т., в присутствии подходящего окислительного реагента, такого как, например, DMP, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;
- 10 стадия 3: при подходящей температуре, такой как, например, от $-20^{\circ}C$ до к. т., в присутствии подходящего металлоорганического реагента, такого как, например, бромид изопропилмагния, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;
- стадия 4: при подходящей температуре, такой как, например, $80^{\circ}C$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaOH, в подходящих растворителях,
- 15 таких как, например, THF и H_2O ;

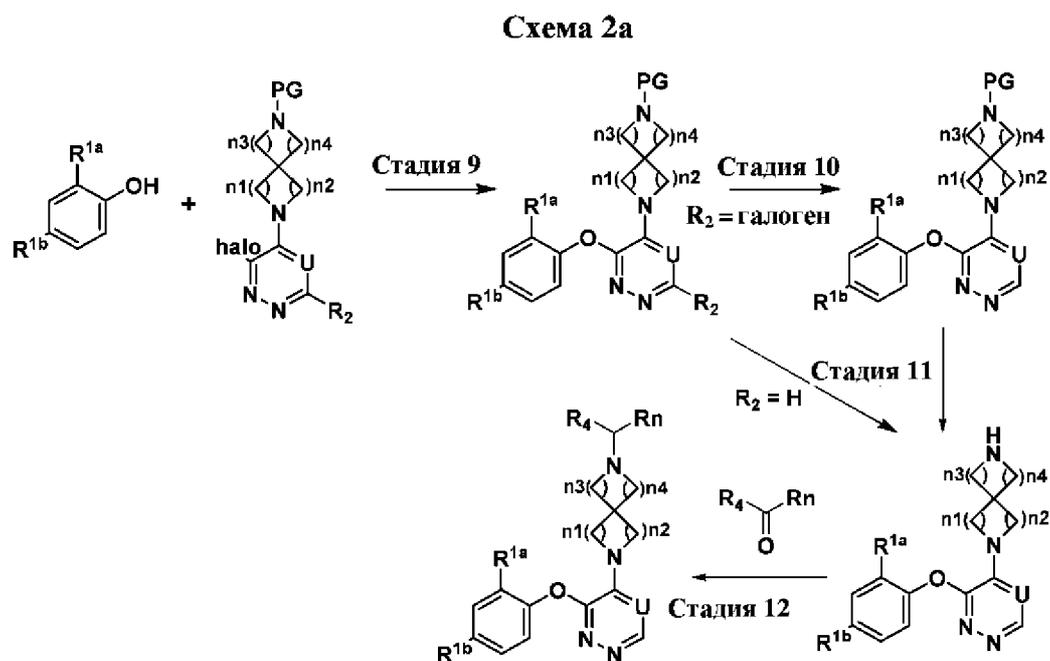
стадия 5: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящих конденсирующих амид реагентов, таких как, например, EDCI и HOBT, в присутствии подходящего основания, такого как, например, NMM, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;

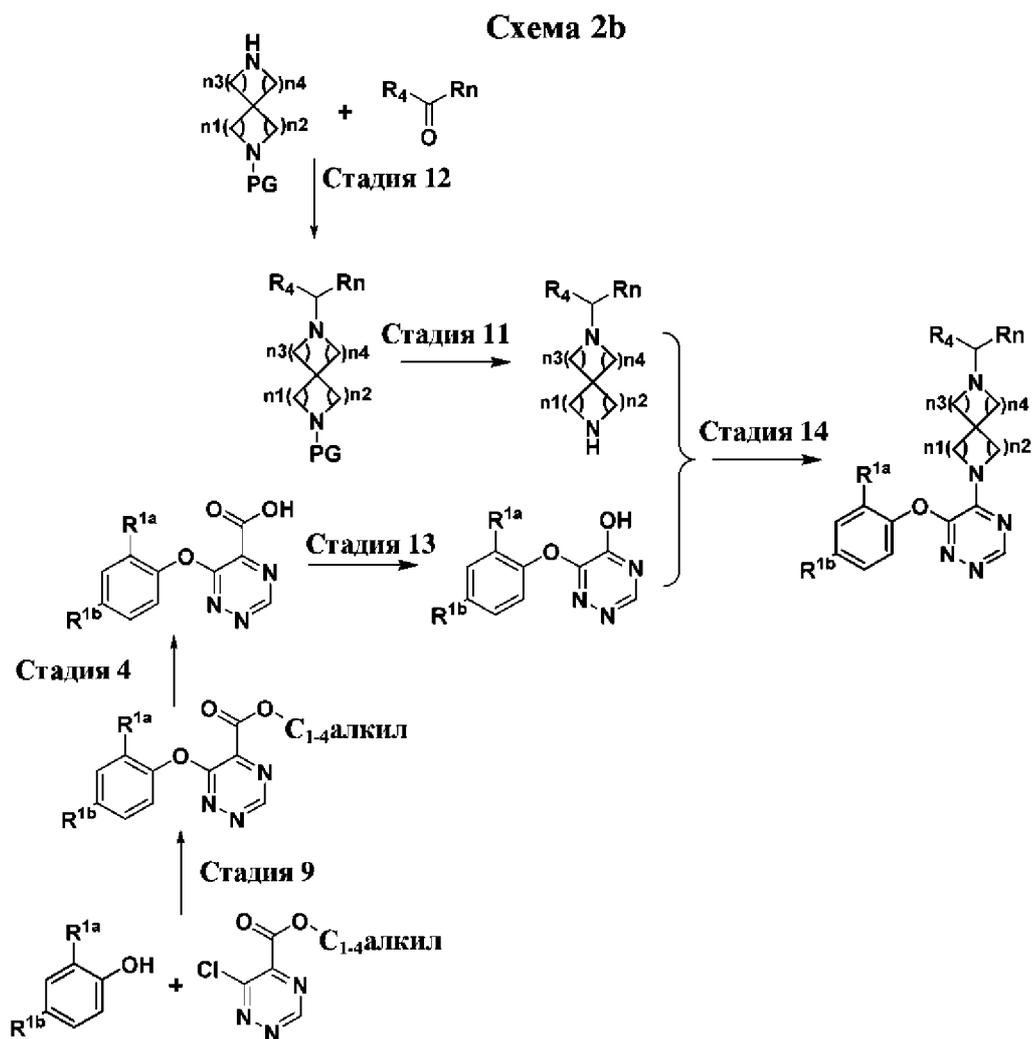
5 стадия 6: при подходящей температуре, такой как, например, -70°C , в присутствии подходящего металлоорганического реагента, такого как, например, изопропиллитий, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

стадия 7: при подходящей температуре, такой как, например, 90°C , в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, в присутствии подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 , в подходящих растворителях, таких как, например, 1,4-диоксан и H_2O ;

стадия 8: при подходящей температуре, такой как, например, от 0°C до к. т., в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, VBr_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;

15 стадия 9: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до 40°C , в частности от 0°C до к. т., в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF;





На схеме 2a и 2b применены следующие условия реакции:

Стадия 9: см. стадия 9 на схеме 1;

- 5 стадия 10: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd/C, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, H₂, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;
- 10 В качестве альтернативы при подходящей температуре, такой как к. т., в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс Pd(dppf)Cl₂-DCM, подходящего восстановителя, такого как NaBH₄, подходящего основания, такого как, например, TMEDA, в подходящем растворителе, таком как, например, THF.

стадия 11: для удаления защитной группы с N при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, TFA, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM; для удаления защитной группы с O при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, 4-метилбензолсульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH;

5

стадия 12: при подходящей температуре, такой как, например, 80°C, необязательно в присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, ZnCl₂, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, NaBH₃CN, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH;

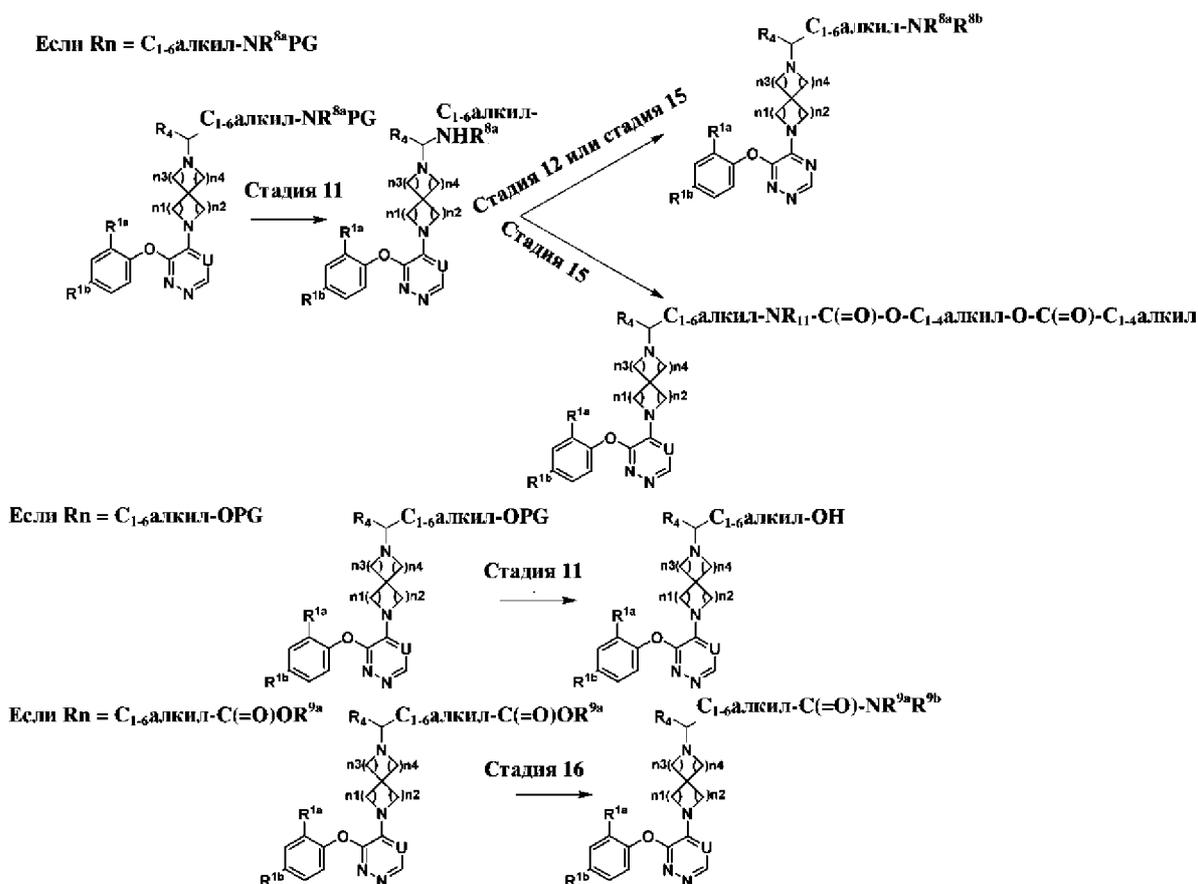
10

стадия 13: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, Ag(Phen)₂OTf, в присутствии подходящего бромлирующего реагента, такого как, например, 1,3-дибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион, в подходящем растворителе, таком как, например, DCE;

15

стадия 14: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как, например, оксалилхлорид, в присутствии DMF в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

Схема 3



На схеме 3 применены следующие условия реакции:

Стадия 11-12: см. стадия 11-12 на схеме 2;

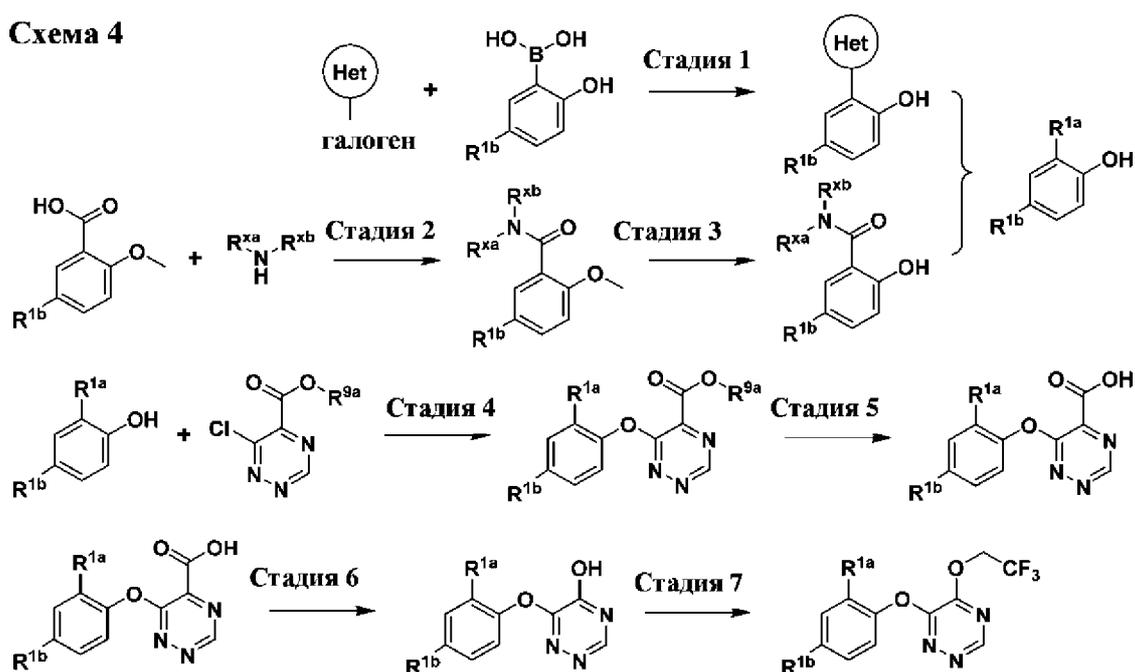
5 стадия 15: при подходящей температуре, такой как, например, 80°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DMF;

стадия 16: при подходящей температуре, такой как, например, 40°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, аммиак, в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан.

10

Часть В) Схемы 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12

Схема 4



На схеме 4 применены следующие условия реакции:

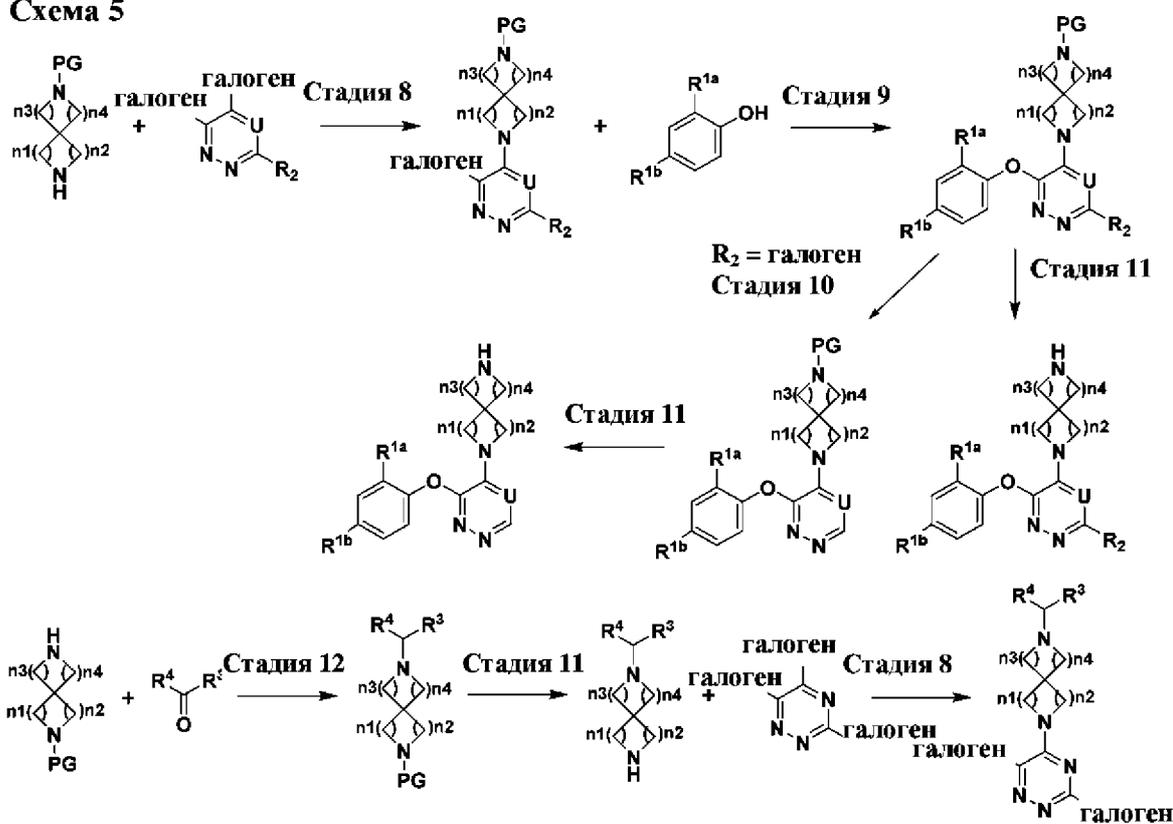
- стадия 1: при подходящей температуре, такой как, например, 90°C, в присутствии
5 подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, Pd(dppf)Cl₂, в
присутствии подходящего основания, такого как, например, Na₂CO₃, в подходящих
растворителях, таких как, например, 1,4-диоксан и H₂O;
- стадия 2: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии
10 подходящего конденсирующего амид реагента, такого как, например, NATU, в
присутствии подходящего основания, такого как, например, DIEA, в подходящем
растворителе, таком как, например, DCM;
- стадия 3: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до к. т., в
присутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, BBr₃, в подходящем
растворителе, таком как, например, DCM;
- 15 стадия 4: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до 40°C, в
частности от 0°C до к. т., в присутствии подходящего основания, такого как, например,
TEA, DBU или K₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF
или DMF;
- стадия 5: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии
20 подходящего основания, такого как, например, LiOH·H₂O, в подходящих
растворителях, таких как, например, THF и H₂O;

стадия 6: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, $\text{Ag}(\text{Phen})_2\text{OTf}$, в присутствии подходящего бромлирующего реагента, такого как, например, 1,3-дибром-1,3,5-триазиан-2,4,6-трион, в подходящем растворителе, таком как, например, DCE;

5

стадия 7: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящего бромлирующего реагента, такого как 1,3-дибром-1,3,5-триазиан-2,4,6-трион, в присутствии 2,2,2-трифторэтан-1-ола в качестве растворителя.

Схема 5



10

На схеме 5 применены следующие условия реакции:

стадия 8: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до 40°C , в частности от 0°C до к. т., в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF;

15

стадия 9: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до 40°C , в частности от 0°C до к. т., в присутствии подходящего основания, такого как, например,

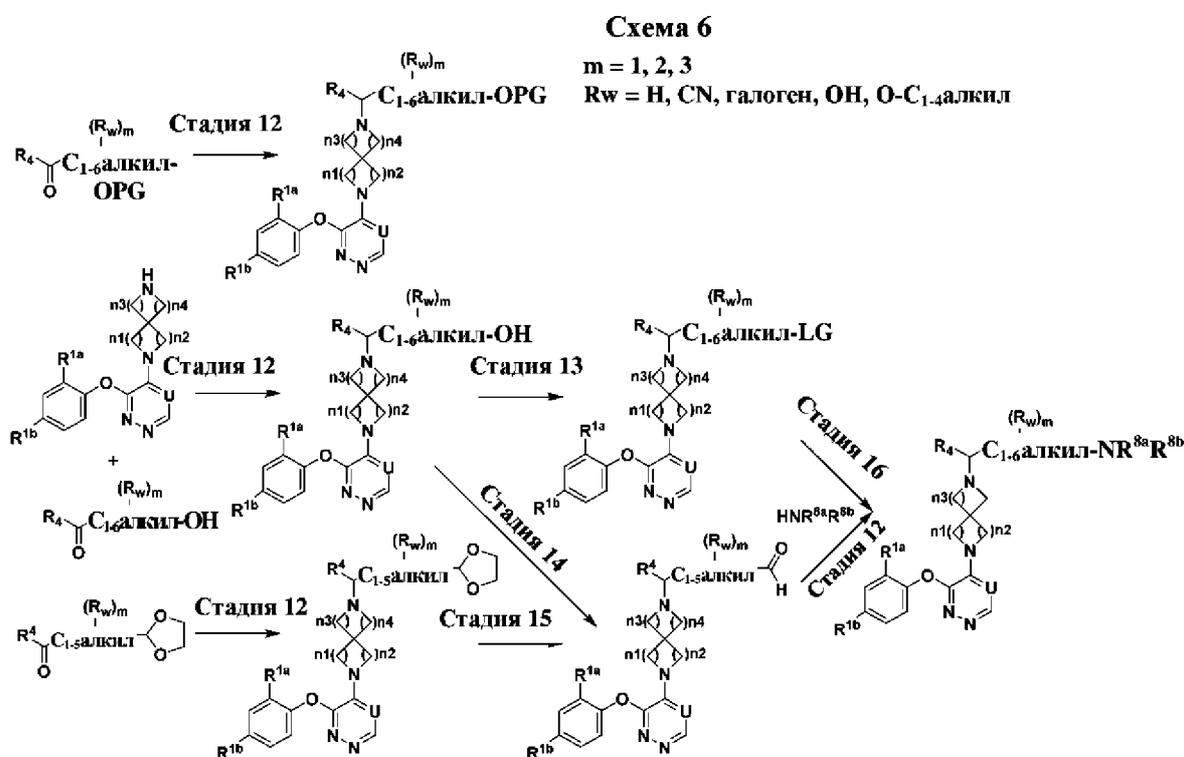
TEA, DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF;

стадия 10: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, Pd/C и

5 подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH в атмосфере H_2 ;

стадия 11: в случае если PG представляет собой Вос, при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, TFA, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM.

10



На схеме 6 применены следующие условия реакции:

стадия 12: условия восстановительного аминирования, при подходящей температуре, такой как, например, от к. т. до $80^\circ C$, в присутствии или отсутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, $ZnCl_2$, или кислоты, например $AcOH$, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, $NaBH_3CN$, в

15

стадия 13: при подходящей температуре, такой как, например, $0^\circ C$, в присутствии подходящего электрофила, такого как, например, $MsCl$, в присутствии подходящего

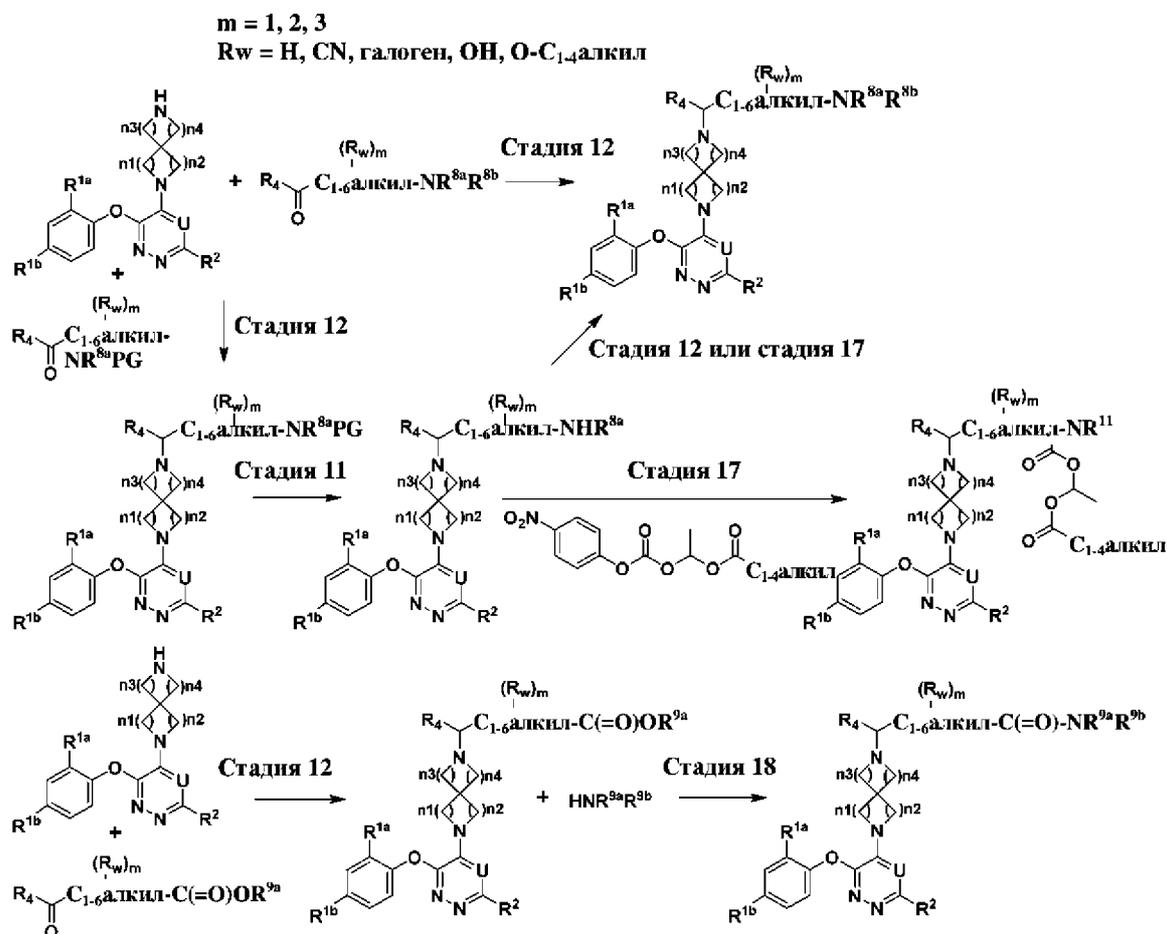
основания, такого как, например, ТЕА, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;

стадия 14: при подходящей температуре, такой как, например, от 0°C до к. т., в присутствии подходящего окислительного средства, такого как, например, DMP, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;

стадия 15: при подходящей температуре, такой как, например, 50°C, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl, в подходящем растворителе, таком как, например, ACN;

стадия 16: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии или отсутствии подходящего основания, такого как, например, ТЕА, в подходящем растворителе, таком как, например, THF.

Схема 7

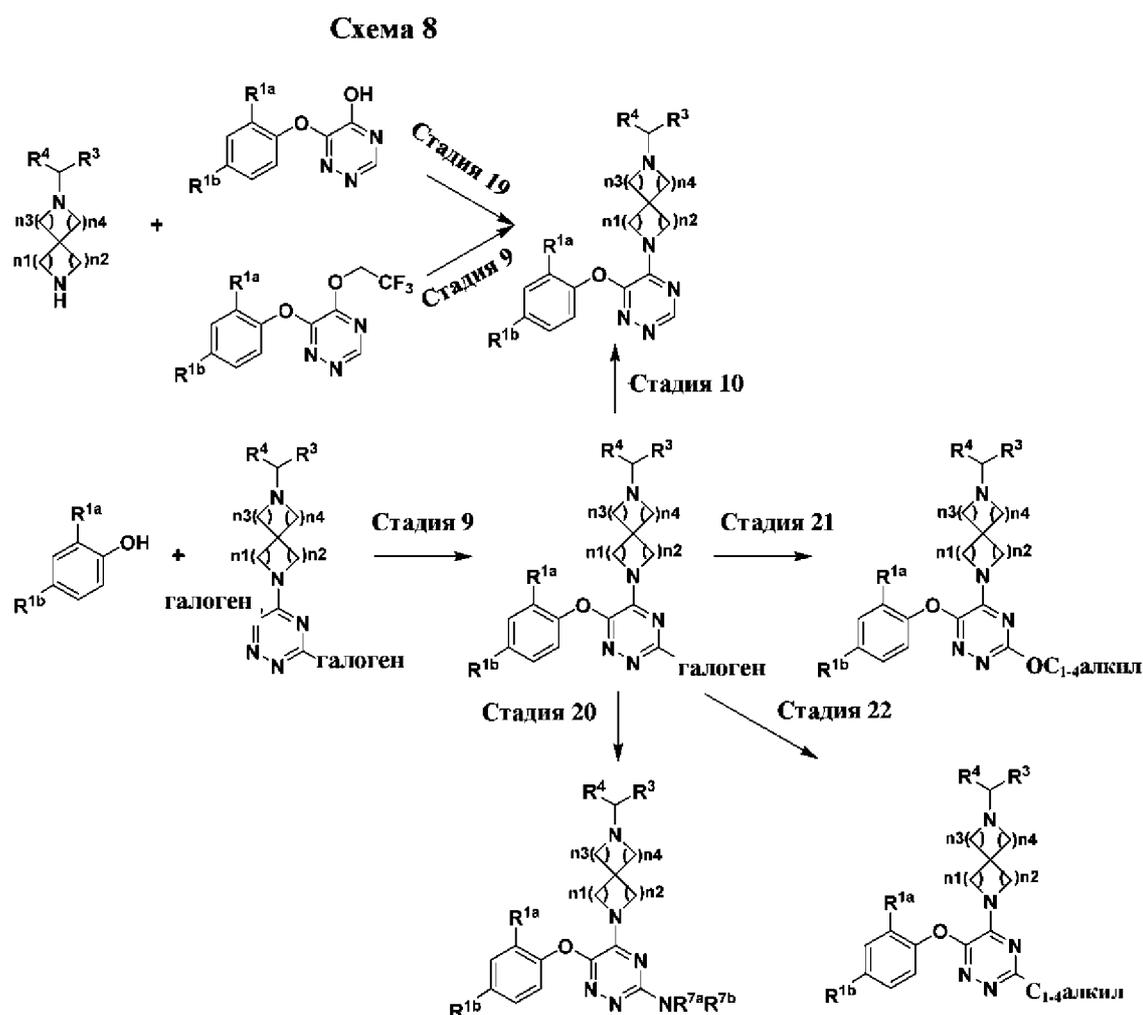


На схеме 7 применены следующие условия реакции:

стадия 11: в случае если PG представляет собой Вос, при подходящей температуре,

такой как, например, к. т., в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, TFA, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;

- стадия 12: условия восстановительного аминирования, при подходящей температуре, такой как, например, от к. т. до 80°C, в присутствии или отсутствии подходящей кислоты Льюиса, такой как, например, ZnCl₂, или кислоты, например AcOH, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, NaBH₃CN, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH;
- 5 стадия 17: при подходящей температуре, такой как, например, от к. т. до 80°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, DIEA или Cs₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM или DMF;
- стадия 18: при подходящей температуре, такой как, например, 40°C, в присутствии 10 подходящего основания, такого как, например, аммиак, в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан.



15 На схеме 8 применены следующие условия реакции:

стадия 9: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до 40°C , в частности от 0°C до к. т., в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, DBU или K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF;

5 стадия 10: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, Pd/C, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH, в атмосфере H_2 ;

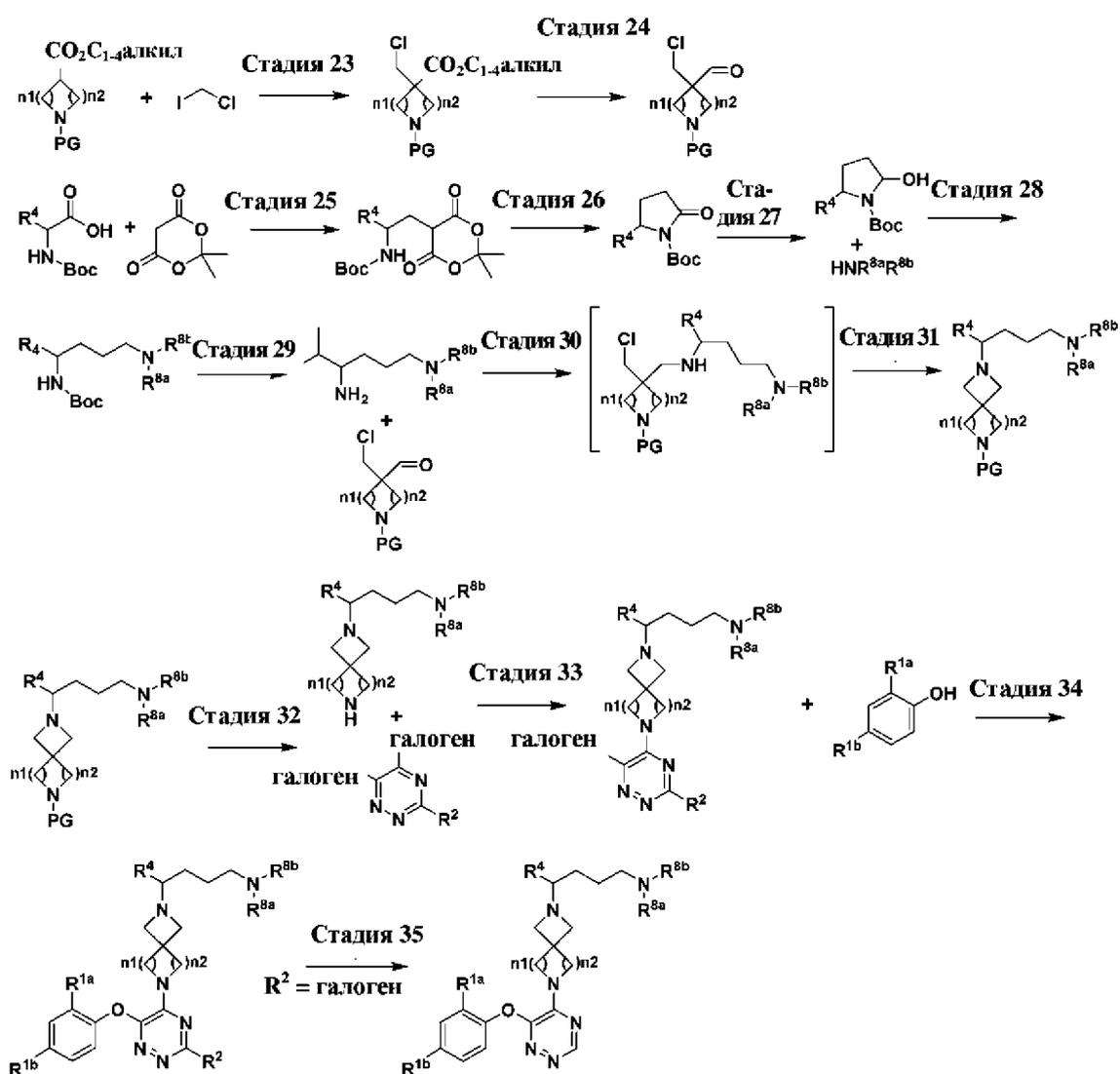
10 стадия 19: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящего хлорирующего реагента, такого как, например, оксалилхлорид, в присутствии DMF в подходящем растворителе, таком как, например, DCM;

стадия 20: при подходящей температуре, такой как, например, 90°C , в присутствии подходящего нуклеофильного амина, в подходящем растворителе, таком как, например, EtOH;

15 стадия 21: при подходящей температуре, такой как, например, к. т., в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl в диоксане, в подходящем растворителе, таком как, например, MeOH;

20 стадия 22: при подходящей температуре, такой как, например, 110°C , в присутствии подходящего реагента, содержащего бор, такого как, например, триметилбороксин, в присутствии подходящего металлоорганического катализатора, такого как, например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 , в подходящем растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан;

Схема 9



На схеме 9 применены следующие условия реакции:

5 стадия 23: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до -25°C , в присутствии подходящих оснований, таких как, например, DIEA и $n\text{-BuLi}$, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

стадия 24: при подходящей температуре, такой как, например, от -65°C до -55°C , в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, DIBAL-H, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, предпочтительно проводят в подходящей для химии непрерывных потоков системе;

10 стадия 25: сначала при подходящей температуре, такой как, например, от -10°C до 10°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, DMAP, в присутствии подходящего конденсирующего средства, такого как, например, DCC, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM; затем при подходящей

температуре, такой как, например, от -10°C до 0°C , в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, AcOH , в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, NaBH_4 , в подходящем растворителе, таком как, например, DCM ;

5 стадия 26: в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, и нагревание до температуры образования флегмы;

стадия 27: при подходящей температуре, такой как, например, от -5°C до 5°C , в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, LiBH_4 , в подходящем растворителе, таком как, например, 2-метилтетрагидрофуран;

10 стадия 28: при подходящей температуре, такой как, например, от 15°C до 25°C , в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в подходящем растворителе, таком как, например, DCM ;

стадия 29: при подходящей температуре, такой как, например, от 15°C до 25°C , в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, HCl , в подходящем растворителе, таком как, например, IPA ;

15 стадия 30: при подходящей температуре, такой как, например, от 5°C до 30°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA , в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол;

20 стадия 31: при подходящей температуре, такой как, например, от 50°C до 55°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2HPO_4 , в подходящем растворителе, таком как, например, H_2O ;

25 стадия 32: В случае, если PG представляет собой Vn при подходящей температуре, такой как, например, от -5°C до 45°C , в атмосфере водорода в подходящем диапазоне давления, таком как, например, от 0,27 до 0,40 МПа, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, гидроксид палладия на угле, в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, MSA , в подходящем растворителе, таком как EtOH ;

30 стадия 33: при подходящей температуре, такой как, например, от -50°C до -40°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA , в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;

стадия 34: при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C , в присутствии подходящего основания, такого как, например, TMG , в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;

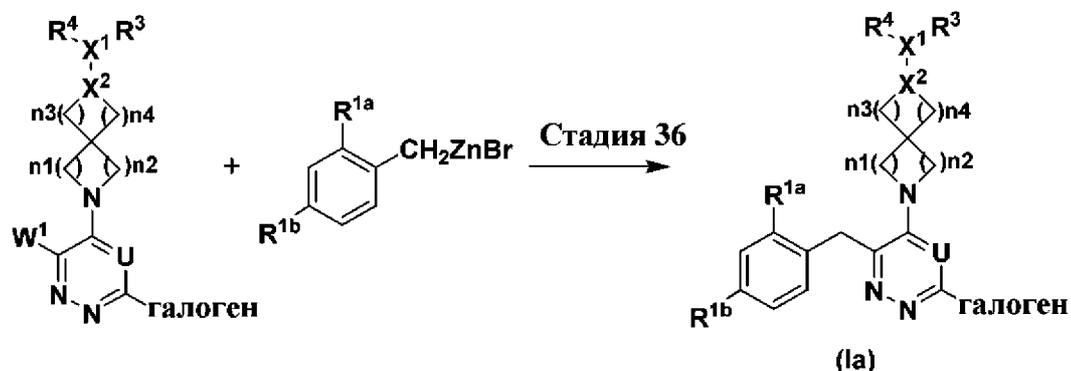
стадия 35: при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C, в атмосфере водорода в подходящем диапазоне давления, таком как, например, от 0,20 до 0,30 МПа, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, в подходящем растворителе, таком как MeOH;

5 в качестве альтернативы при подходящей температуре, такой как комнатная температура, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном, подходящего восстановителя, такого как боргидрид натрия, подходящего основания, такого как, например, *N,N,N',N'*-тетраметилэтилендиамин, в подходящем растворителе, 10 таком как, например, тетрагидрофуран.

СХЕМА 10

В целом соединения формулы (I), где Y^1 ограничен $-CH_2-$, и R^2 ограничен W^1 , называемые в данном документе соединениями формулы (Ia), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 10. На схеме 10: W^1 представляет собой хлор, бром или йод; все другие переменные определены в соответствии с 15 объемом настоящего изобретения.

Схема 10



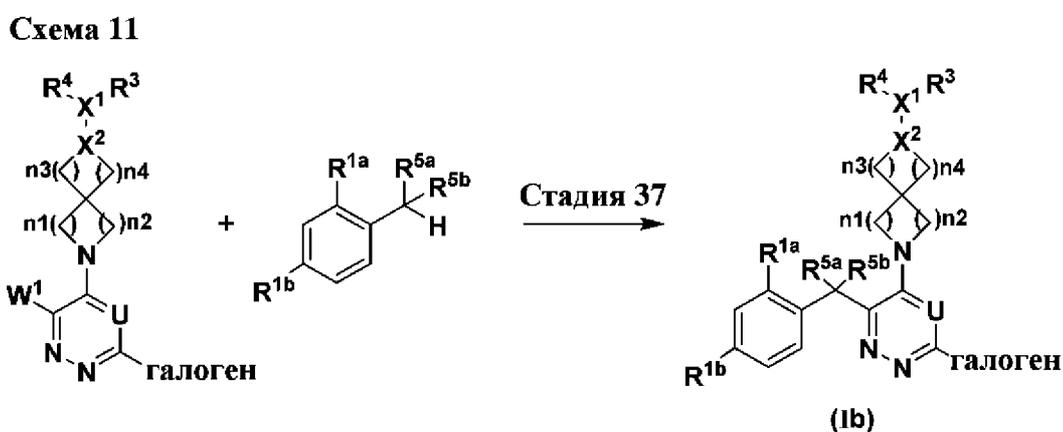
На схеме 10 применены следующие условия реакции:

20 стадия 36: при подходящем температурном диапазоне от 60°C до 100°C в присутствии подходящего катализатора, такого как ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), или трис(добензилиденацетон)дипалладий(0) ($Pd_2(dba)_3$), или тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран или диоксан.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что начиная с соединения (Ia) можно осуществить аналогичные химические превращения, как описано на стадии 10 в схеме 5 и на стадиях 20, 21 и 22 в схеме 8.

5 СХЕМА 11

В целом соединения формулы (I), где Y^1 ограничен $-CR^{5a}R^{5b}-$, и R^2 ограничен W^1 , называемые в данном документе соединениями формулы (Ib), можно получать в соответствии со следующей реакционной схемой 11. На схеме 11 по меньшей мере один из R^{5a} и R^{5b} является отличным от водорода. Все другие переменные определены в соответствии с объемом настоящего изобретения.



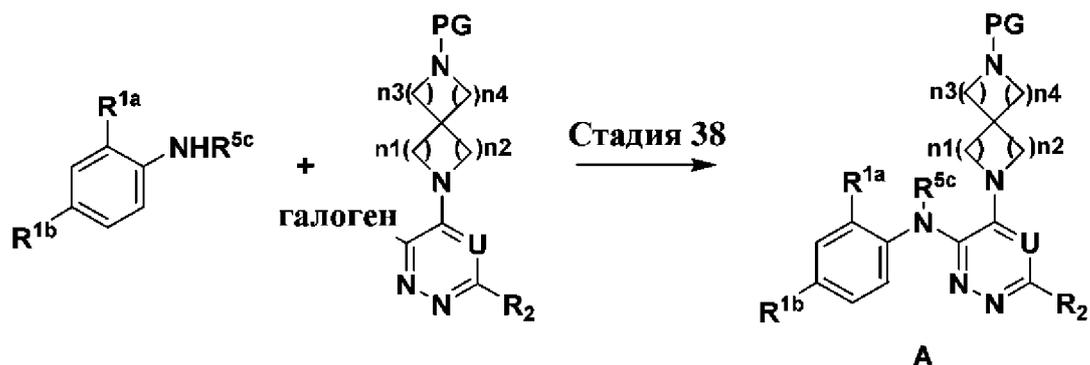
На схеме 11 применены следующие условия реакции:

стадия 37: при подходящем температурном диапазоне от 80°C до 200°C в присутствии подходящего катализатора, такого как ацетат палладия ($Pd(OAc)_2$), в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, трифенилфосфин или трициклогексилфосфин, в подходящем растворителе, таком как, например, диоксан, предпочтительно в условиях закупорки, необязательно в условиях микроволнового излучения.

20 Специалисту в данной области техники будет понятно, что начиная с соединения (Ib) можно осуществить аналогичные химические превращения, как описано на стадии 10 в схеме 5 и на стадиях 20, 21 и 22 в схеме 8.

СХЕМА 12

Схема 12



На схеме 12 применены следующие условия реакции:

стадия 38: при подходящей температуре, такой как, например, от к. т. до 80°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, DIEA, Cs₂CO₃ или DBU, в
5 подходящем растворителе, таком как, например, DCM, THF или DMF.

В качестве альтернативы при подходящей температуре, такой как, например, к. т. до 100°C, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd₂dba₃, в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, Xantphos, в присутствии
10 подходящего основания, такого как Cs₂CO₃ или Na₂CO₃, в подходящем растворителе, таком как диоксан или смесь диоксана и воды.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что начиная с промежуточного соединения А можно осуществить аналогичные химические превращения, как описано,
15 в случае когда Y¹ представляет собой О.

Следует учитывать, что если имеются соответствующие функциональные группы, то соединения различных формул или какие-либо промежуточные соединения, используемые для их получения, можно подвергать дополнительной дериватизации с
20 помощью одного или нескольких стандартных способов синтеза с применением реакций конденсации, замещения, окисления, восстановления или расщепления. Конкретные подходы относительно замещения включают традиционные процедуры алкилирования, арилирования, гетероарилирования, ацилирования, сульфоилирования, галогенирования, нитрования, формилирования и сочетания.
25

Соединения формулы (I) можно синтезировать в форме рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга в соответствии с процедурами разделения, известными в уровне техники. Рацемические соединения формулы (I), содержащие основной атом азота, можно превращать в соответствующие диастереомерные солевые формы посредством реакции с подходящей хиральной кислотой. Затем указанные диастереомерные солевые формы разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически.

В ходе получения соединений по настоящему изобретению может оказаться необходимым обеспечение защиты труднодоступных функциональных групп (например, первичного или вторичного амина) у промежуточных соединений. Потребность в обеспечении такой защиты будет изменяться в зависимости от природы труднодоступных функциональных групп и от условий в способах их получения. Подходящие защитные группы для аминогрупп (NH-Pg) включают ацетил, трифторацетил, трет-бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz) и 9-флуоренилметилениоксикарбонил (Fmoc). Необходимость в обеспечении такой защиты легко определит специалист в данной области. Для общего описания защитных групп и их применения см. T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, Hoboken, New Jersey, 2007.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению блокируют взаимодействие менина с белками MLL и онкогенными слитыми белками на основе MLL per se или могут подвергаться метаболизму в (более) активную форму in vivo (пролекарства). Следовательно, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, могут быть пригодными для лечения или предупреждения, в частности лечения, заболеваний, таких как рак, включая без ограничения лейкоз, миелодиспластический синдром (MDS) и миелопролиферативные неоплазии (MPN); и диабет.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными в лечении или предупреждении рака. В соответствии с одним вариантом осуществления виды рака, для которых лечение с помощью ингибиторов менин-MLL по настоящему изобретению может быть целесообразным, включают виды лейкоза, лимфомы, миеломы или виды рака, представляющие собой солидную опухоль (например рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак печени, меланома и глиобластома и т. д.). В некоторых вариантах осуществления виды лейкоза включают виды острого лейкоза, виды хронического лейкоза, виды миелоидного лейкоза, виды миелогенного лейкоза, виды лимфобластного лейкоза, виды лимфоцитарного лейкоза, виды острого миелогенного лейкоза (AML), виды хронического миелогенного лейкоза (СML), виды острого лимфобластного лейкоза (ALL), виды хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), виды Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (Т-PLL), лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточный лейкоз (HCL), виды лейкоза с перестройкой MLL, виды лейкоза, ассоциированные с MLL-PTD, виды лейкоза с амплификацией MLL, виды MLL-положительного лейкоза, виды лейкоза, характеризующиеся профилями экспрессии генов *HOX/MEIS1* и т. д.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными в лечении или предупреждении миелодиспластического синдрома (MDS) или миелопролиферативных неоплазий (MPN).

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть применимыми в лечении или

предупреждении видов лейкоза, в частности видов лейкоза, вызванных мутацией нуклеофосмина (NPM1), например NPM1c.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть применимыми в лечении или
5 предупреждении AML, в частности AML, вызванных мутацией нуклеофосмина (NPM1) (т. е., NPM1^{mut} AML), более конкретно AML, вызванных мутацией NPM1.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть применимыми в лечении или
10 предупреждении видов лейкоза с перестройкой MLL, в частности AML с перестройкой MLL или ALL.

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть применимыми в лечении или предупреждении видов лейкоза с генными изменениями MLL, в частности AML или ALL с генными изменениями MLL.

15 В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции на их основе могут быть пригодными для введения доз Q.D. (один раз в день).

В частности, соединения в соответствии с настоящим изобретением и
20 фармацевтические композиции на их основе могут быть применимыми в лечении или предупреждении гематологического рака у субъекта, характеризующегося мутациями в гене NPM1 и/или изменениями гена, ассоциированного с лейкозом смешанного происхождения (*MLL*; *MLL1*; *KMT2A*), лейкоза смешанного происхождения (MLL), MLL-связанного лейкоза, MLL-ассоциированного лейкоза, MLL-положительного
25 лейкоза, MLL-индуцированного лейкоза, лейкоза смешанного происхождения с перегруппировками, MLL-ассоциированного лейкоза, лейкоза с перегруппировками/изменениями или с перегруппировками/изменениями гена MLL, острого лейкоза, хронического лейкоза, миелодиспластического синдрома (MDS), миелопролиферативных неоплазий (MPN), резистентности к инсулину, предиабета,
30 диабета или риска диабета, гипергликемии, хромосомных перегруппировок на хромосоме 11q23, диабета 1-го типа, диабета 2-го типа; стимулирования пролиферации клеток поджелудочной железы, где клетки поджелудочной железы представляют собой островковые клетки, бета-клетки, при этом пролиферация бета-клеток проявляется увеличением продуцирования бета-клеток или выработки инсулина; а также для

ингибирования взаимодействия менин-MLL, где ген-мишень слитых белков на основе MLL представляет собой HOX или MEIS1 у человека.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), их таутомерам и стереоизомерным формам, а также к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам для применения в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или к фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности, контроле или снижении риска развития нарушений, ассоциированных с взаимодействием менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL, у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от блокирования взаимодействия менина с белками MLL и онкогенными белками слияния на основе MLL или облегчается им.

Также, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением для изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности, контроля или снижения риска развития нарушений, ассоциированных с взаимодействием менина с белками MLL и онкогенных белков слияния на основе MLL, у млекопитающего, в том числе человека, лечение или предупреждение которых зависит от блокирования взаимодействия менина с белками MLL и онкогенными белками на основе MLL или облегчается им.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении или предупреждении какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), его таутомеру или стереоизомерной форме или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для

применения в лечении или предупреждении какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения
5 какого-либо из болезненных состояний, упомянутых в данном документе выше.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

10 С учетом применимости соединений формулы (I), их таутомеров и стереоизомерных форм и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов, предусмотрен способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих каким-либо из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Указанный способ включает введение, т. е. системное или местное введение, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата теплокровным животным, в том числе людям.
15

Вследствие этого настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения какого-либо из заболеваний, упомянутых в данном документе выше, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с настоящим изобретением нуждающемуся в этом пациенту.
20

Специалисту в данной области будет понятно, что терапевтически эффективным количеством соединений по настоящему изобретению является количество, достаточное для обладания терапевтической активностью, и что это количество изменяется, *inter alias*, в зависимости от типа заболевания, концентрации соединения в терапевтическом составе и состояния пациента. Эффективное терапевтическое суточное количество составляет от приблизительно 0,005 мг/кг до 100 мг/кг. Количество соединения в соответствии с настоящим изобретением, также называемого в данном документе как активный ингредиент, которое необходимо для достижения
25 терапевтического эффекта, может изменяться в каждом конкретном случае, например, для определенного соединения, пути введения, возраста и состояния реципиента, а также конкретного нарушения или заболевания, подлежащего лечению. Способ лечения может также предусматривать введение активного ингредиента в соответствии со схемой от одного до четырех введений в сутки. В данных способах лечения
30

соединения в соответствии с настоящим изобретением предпочтительно составляют перед введением.

В настоящем изобретении также предусмотрены композиции для предупреждения или лечения нарушений, указанных в настоящем документе. Указанные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), его таутомера или стереоизомерной формы или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, если он представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" в том смысле, что они должны быть совместимыми с другими ингредиентами композиции и не быть вредными для получающих ее пациентов.

Фармацевтические композиции можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации, например, с применением таких способов, которые описаны в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, см. особенно Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture).

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Комбинированная терапия включает введение единого дозированного фармацевтического состава, который содержит соединение в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько дополнительных терапевтических средств, а также введение соединения в соответствии с настоящим изобретением и каждого дополнительного терапевтического средства в своем собственном отдельном дозированном фармацевтическом составе.

Следовательно, вариант осуществления настоящего изобретения относится к продукту, содержащему в качестве первого активного ингредиента соединение в соответствии с настоящим изобретением, а в качестве дополнительного активного ингредиента – одно или несколько противораковых средств, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении пациентов, страдающих раком.

Одно или несколько других медицинских средств и соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить одновременно (например, в отдельных или

единичных композициях) или последовательно в произвольном порядке. В последнем случае два или более соединений будут вводиться на протяжении периода, а также в количестве и с помощью способа, которые являются достаточными, чтобы гарантировать достижение преимущественного или синергического эффекта. Следует понимать, что предпочтительный способ и порядок введения и соответствующие величины доз и режимы для каждого компонента комбинации будут зависеть от конкретного другого медицинского средства и соединения по настоящему изобретению, подлежащих введению, их пути введения, конкретного состояния, в частности опухоли, подлежащего лечению, и конкретного хозяина, подлежащего лечению.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение.

ПРИМЕРЫ

Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и применяли без дополнительной очистки, или, в качестве альтернативы, они могут быть синтезированы специалистом в данной области с применением общеизвестных способов.

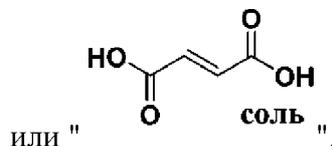
Аббревиатура	Значение
Ag(Phen)₂OTf	комплекс трифлат серебра–бис(1,10-фенантролин)
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
ACN	ацетонитрил
AcCl	ацетилхлорид
AcOH	уксусная кислота
Ac₂O	уксусный ангидрид
Водн.	водный
Ar	аргон
BBr₃	трибромборан
bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Boc₂O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
Cbz	бензилоксикарбонил
CD₃OD	Метанол-d ₄
CHCl₃	хлороформ
Cs₂CO₃	карбонат цезия
конц.	концентрированный
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCC	дициклогексилкарбодиимид
DCE	дихлорэтан

Аббревиатура	Значение
DCM	дихлорметан
DDQ	4,5-дихлор-3,6-диоксоциклогекса-1,4-диен-1,2-дикарбонитирил
DEA	диэтиламин
DIBAL-H	гидрид диизобутилалюминия
DIEA или DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	<i>N,N</i> -диметилпиридин-4-амин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMP	периодинан Десса-Мартина
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-ферроцендиил-бис(дифенилфосфин)
EDCI	гидрохлорид <i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида
EA или EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв.	эквивалент(эквиваленты)
FA	муравьиная кислота
FCC	колоночная флеш-хроматография
ч.	час(ы)
H₂	водород
HATU	гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксида
H₂O	вода
HCl	хлористоводородная кислота
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
ICH₂Cl	хлорйодметан
IPA	изопропиловый спирт
IPAc	изопропилацетат
K₂CO₃	карбонат калия
KI	иодид калия
K₂HPO₄	фосфат дикалия
K₃PO₄	фосфат трикалия
LiAlD₄	дейтерид лития-алюминия
LiAlH₄	гидрид лития-алюминия
LiBH₄	боргидрид лития
LDA	диизопропиламид лития
LiCl	хлорид лития
LG	уходящая группа
Me	метил
MeOH	метанол
2-MeTHF	2-метилтетрагидрофуран
мин	минута(ы)
мл	миллилитры
ммоль	миллимоли
мг	миллиграмм
MgSO₄	сульфат магния
MSA	метансульфоновая кислота

Аббревиатура	Значение
MsCl	метансульфонилхлорид
MS	молекулярное сито
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
N ₂	азот
NA	данные недоступны
NaBH ₃ CN	цианоборгидрид натрия
NaBH(OAc) ₃	триацетоксиборгидрид натрия
NaBD ₃ CN	цианоборорейтерид натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
NaI	иодид натрия
NaOAc	ацетат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NMM	1-4-метилморфолин
Pd ₂ dba ₃	трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
PE	петролейный эфир
PG	защитная группа
Phen	фенантролин
фунтов/кв. дюйм	фунты на квадратный дюйм
<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -толуолсульфоновая кислота
<i>p</i> -TsOH·H ₂ O	моногидрат <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты
R _t	время удерживания
Сегнетова соль	тетрагидрат тартрата натрия-калия
к. т.	комнатная температура
Насыщ.	насыщенный
SFC	сверхкритическая флюидная хроматография
TBAF	фторид тетрабутиламмония
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
<i>t</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
TEA	триэтиламин
Tf	трифторметансульфонил
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
Ti(OiPr) ₄	изопропоксид титана(IV)
TLC	тонкослойная хроматография
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -тетраметилэтилендиамин
TMG	1,1,3,3-тетраметилгуанидин
TMSI	йодтриметилсилан

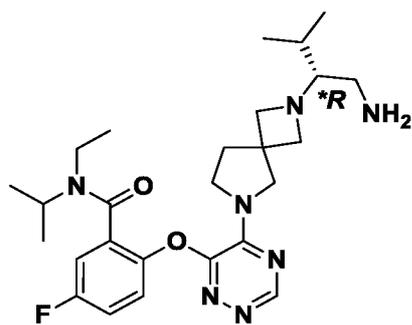
Аббревиатура	Значение
Ts	<i>n</i> -толуолсульфонил
TsCl	<i>n</i> -толуолсульфонилхлорид
об./об.	отношение объема к объему
об..	объем(ы)
вес.	по весу
Xantphos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, синтезируемые с использованием указанных протоколов, могут существовать в виде сольвата, например, гидрата, и/или могут содержать остаточный растворитель или незначительные примеси. Соединения или промежуточные соединения, выделенные в виде солевой формы, могут характеризоваться целочисленным стехиометрическим индексом, т. е. представлять собой моно- или дисоли, или промежуточным стехиометрическим индексом. Если промежуточное соединение или соединение в экспериментальной части ниже указано как "HCl-соль" без указания числа эквивалентов HCl, это означает, что число эквивалентов HCl не определяли. Данный принцип также распространяется на все солевые формы, относящиеся к экспериментальной части, такие как, например, "оксалатная соль", "формиатная соль"

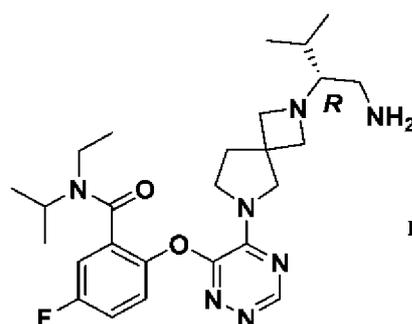


Стереохимическую конфигурацию для центров в некоторых соединениях можно обозначать "R" или "S", если смесь(смеси) разделяли и была известна абсолютная стереохимия, или если получали только один энантиомер и была известна абсолютная стереохимия; для некоторых соединений стереохимическая конфигурация при указанных центрах была обозначена как "*R" (элюированное первым из колонки в случае описанных в протоколе синтеза условий разделения для колонки, и если присутствует или указан только один стереоцентр) или "*S" (элюированное вторым из колонки в случае описанных в протоколе синтеза условий разделения для колонки, и если присутствует или указан только один стереоцентр), если абсолютная стереохимия не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично) хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантиомерно чистым. В случае если соединение обозначенное как "*R" превращают в другое соединение, обозначение "*R" полученного соединения определяют на основе исходного материала.

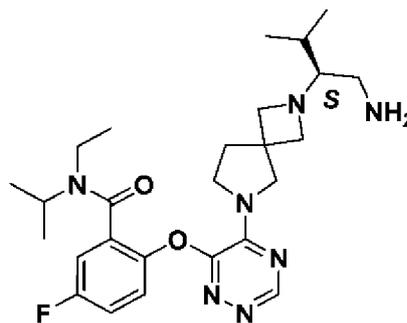
Например, будет понятно, что соединение 25



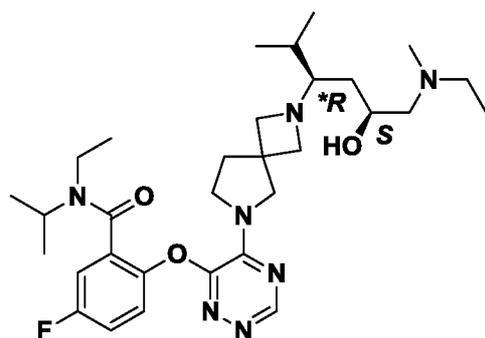
представляет собой



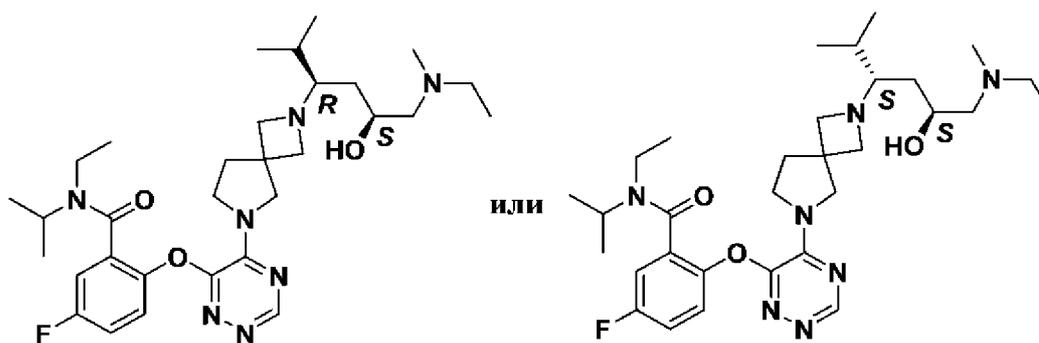
или



- 5 В случае если "**R*" или "**S*" обнаруживается вместе со 2-ым стереоцентром, обозначенным "*R*" или "*S*" (известна абсолютная стереохимия 2-го стереоцентра) в той же молекуле, абсолютная стереохимия стереоцентра, обозначенного "**R*" или "**S*", является неопределенной (даже если связи обозначены стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде отдельного стереоизомера и является энантимерно чистым. Для таких молекул "**R*" или "**S*" присвоены произвольным образом. Например, будет понятно, что соединение 340
- 10

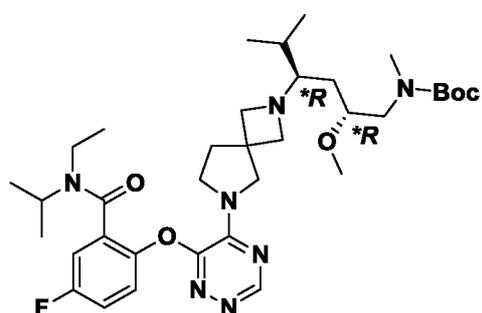


представляет собой

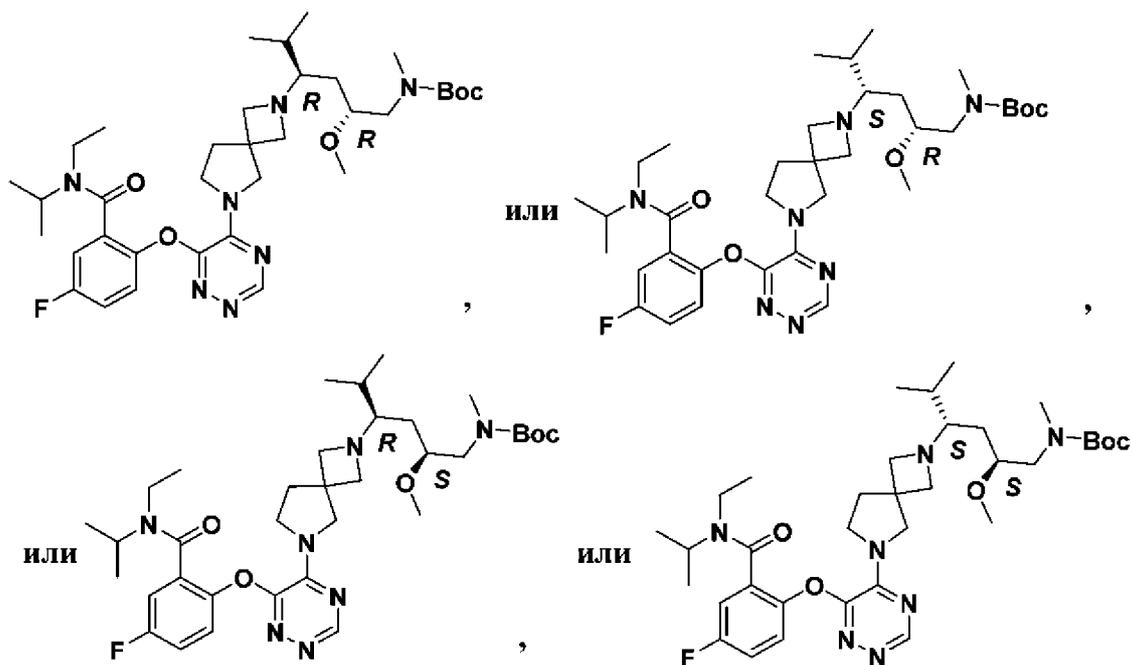


5 Для соединений, где стереохимическая конфигурация двух стереоцентров указана с помощью * (например, **R* или **S*), абсолютная стереохимия стереоцентров не определена (даже если связи нарисованы стереоспецифично), хотя соединение само по себе было выделено в виде одного стереоизомера и является энантиомерно чистым. В данном случае конфигурация первого стереоцентра не зависит от конфигурации второго стереоцентра в том же соединении. Для таких молекул "**R*" или "**S*" присвоены произвольным образом.

10 Например, для соединения 306



это означает, что соединение представляет собой



Специалисту в данной области техники будет очевидно, что абзацы выше про стереохимические конфигурации также применимы к промежуточным соединениям.

5 Специалисту в данной области будет понятно, что, даже если это не указано явно в экспериментальных протоколах ниже, как правило, после очистки посредством колоночной хроматографии необходимые фракции собирали и растворитель выпаривали.

10 В случае если не указывается стереохимия, то это означает, что представлена смесь стереоизомеров, если иное не указано или четко не следует из контекста.

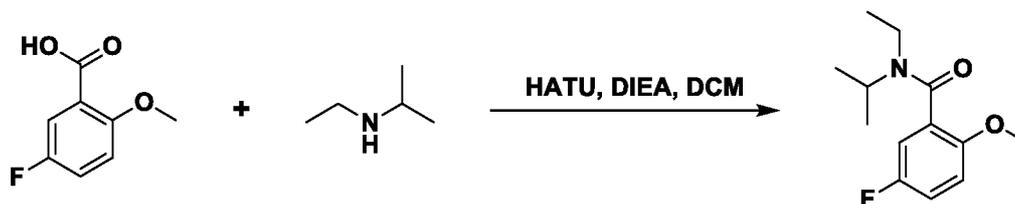
Если стереоцентр обозначается "RS", то это означает, что получали рацемическую смесь с указанным центром, если не указано иное.

Получение промежуточных соединений

15 Что касается промежуточных соединений, которые применяли на следующей стадии реакции в виде неочищенного или частично очищенного промежуточного соединения, то в некоторых случаях для такого промежуточного соединения мольные количества не указаны на следующей стадии реакции, или, в качестве альтернативы, рассчитанные мольные количества или теоретические мольные количества для такого
20 промежуточного соединения указаны на следующей стадии реакции в протоколах реакции, описанных ниже.

Получение промежуточного соединения 27

***N*-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-метоксибензамид**



- 5 К смеси 5-фтор-2-метоксибензойной кислоты (8,00 г, 47,0 ммоль) и *N*-этилпропан-2-амина (8,19 г, 94,0 ммоль) в сухом DCM (150 мл), охлажденной при 0°C, медленно добавляли HATU (21,5 г, 56,5 ммоль) и DIEA (9,10 г, 70,4 ммоль) по частям. Полученную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 8 ч. Органический слой промывали с помощью воды (20 мл x 3) и высушивали над
- 10 безводным Na₂SO₄. После фильтрации, растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью FCC (EtOAc/PE = от 0% до 20%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (12,0 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества.

15 **Получение промежуточных соединений 67, 235, 246:**

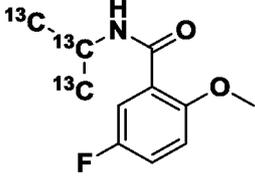
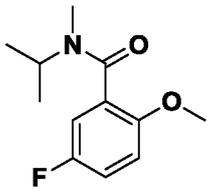
5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-метоксибензамид

5-фтор-2-метокси-*N*-(пропан-2-ил-¹³C₃)бензамид

5-фтор-*N*-изопропил-2-метокси-*N*-метилбензамид

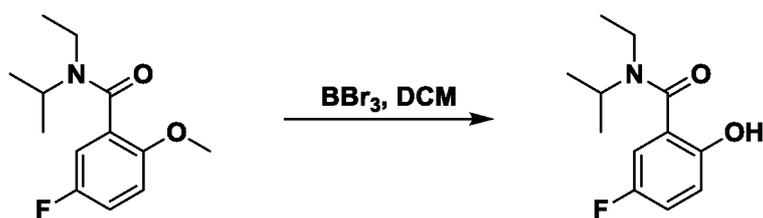
- 20 Следующее промежуточное соединение синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 27

Про м. соед. №	Структура	Исходные вещества
67		5-фтор-2-метоксибензойная кислота, диизопропиламин

Про м. соед. №	Структура	Исходные вещества
235		5-фтор-2-метоксибензойная кислота, пропан-2-амин-1,2,3- ¹³ C ₃
246		5-фтор-2-метоксибензойная кислота, <i>N</i> -метилпропан-2-амин

Получение промежуточного соединения 28

N-Этил-5-фтор-2-гидрокси-*N*-изопропилбензамид



5

10

15

К раствору *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-метоксибензамида (**промежуточного соединения 27**) (12,0 г, 50,1 ммоль) в сухом DCM (100 мл), охлажденному при -78°C, медленно добавляли BBr₃ (14,4 мл, 152 ммоль), полученную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 8 ч. Смесь охлаждали до -78°C снова и по каплям добавляли MeOH (5 мл) для гашения реакционной смеси. Полученную смесь медленно нагревали до к. т. и значение pH доводили до приблизительно 8 посредством добавления насыщ. водн. раствора NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3) и объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью FCC (EtOAc/PE = от 0% до 20%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (9,0 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточных соединений 68, 237, 247:

5-фтор-2-гидрокси-N,N-диизопропилбензамид

N-(этил-¹³C₂)-5-фтор-2-гидрокси-N-(пропан-2-ил-¹³C₃)бензамид

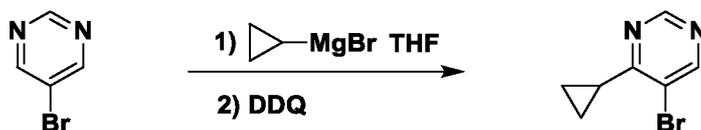
5-фтор-2-гидрокси-N-изопропил-N-метилбензамид

- 5 Следующее промежуточное соединение синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 28

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
68		промежуточное соединение 67
237		промежуточное соединение 236
247		промежуточное соединение 246

Получение промежуточного соединения 60

5-бром-4-циклопропилпиримидин



10

К раствору 5-бромпиримидина (30 г, 189 ммоль) в THF (1000 мл) добавляли бромид циклопропилмагния (396 мл, 198 ммоль, 0,5 М в THF) при 0°C в атмосфере N₂. После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч, затем раствор DDQ (42,8 г, 189 ммоль) в THF (500 мл) добавляли по каплям в реакционную смесь при 0°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч.

15

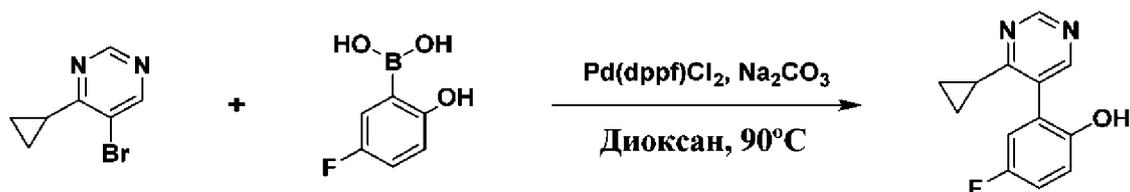
Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток разделяли между EtOAc (200 мл) и водой (200 мл), и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью 1 н. NaOH (200 мл x 2),

солевого раствора (200 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью FCC (EtOAc/PE = от 0% до 15%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (21,4 г, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

5

Получение промежуточного соединения 61

2-(4-Циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенол

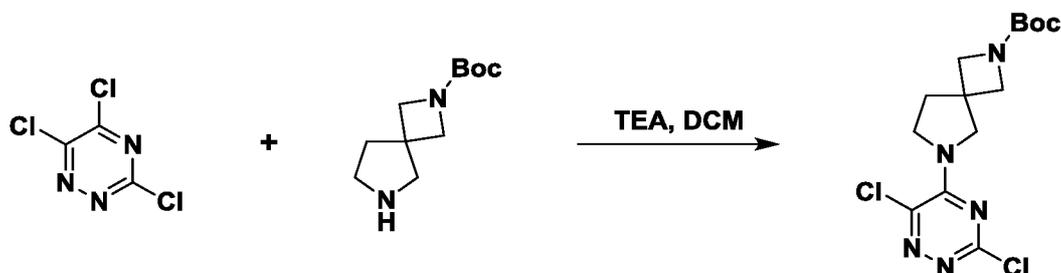


Смесь 5-бром-4-циклопропилпиримидина (промежуточного соединения 60) (20,0 г, 100 ммоль), (5-фтор-2-гидроксифенил)бороновой кислоты (18,7 г, 120 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (3,68 г, 5,03 ммоль) и Na_2CO_3 (2 М в H_2O , 101 мл, 202 ммоль) в 1,4-диоксане (350 мл) нагревали при температуре 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . После охлаждения до к. т. реакцию смесь фильтровали через слой целита, фильтрат суспендировали в воде (400 мл) и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью FCC на силикагеле (PE/EtOAc = от 1:0 к 3:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (24,0 г, 95% чистота, 98,6% выход) в виде коричневого твердого вещества.

20

Получение промежуточного соединения 13

трет-Бутил-6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата



25 К раствору 3,5,6-трихлор-1,2,4-триазина (10,0 г, 54,2 ммоль) и TEA (15,2 мл, 109 ммоль) в DCM (100 мл), охлажденному при 0°C , добавляли *трет*-бутил-2,6-

дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат (9,21 г, 43,4 ммоль), смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью воды (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью FCC на силикагеле (PE/EtOAc = 1:0 к 3:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (12,0 г, 58% выход) в виде желтого твердого вещества.

10 **Получение промежуточного соединения 69**

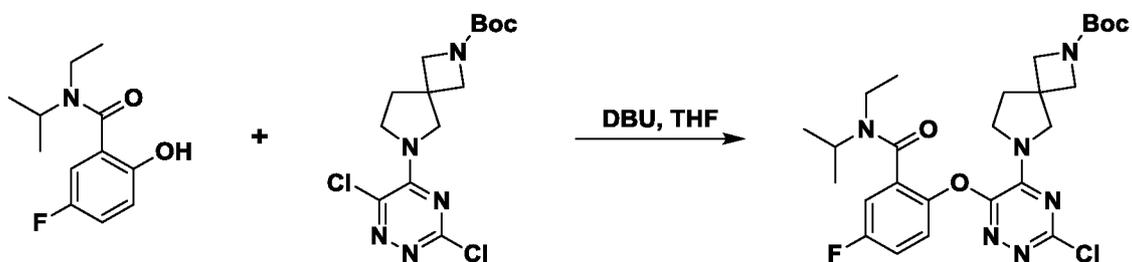
трет-Бутил-6-(3-хлорпиридазин-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

Следующее промежуточное соединение синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 13

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
69		3,4-дихлорпиридазин, <i>трет</i> -бутил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

15 **Получение промежуточного соединения 14**

трет-Бутил-6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат



Смесь *трет*-бутил-6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (**промежуточного соединения 13**) (12,0 г, 33,3 ммоль), *N*-этил-5-фтор-2-гидрокси-*N*-изопропилбензамида (**промежуточного соединения 28**) (7,5 г, 33,3 ммоль) и DBU (6,1 г, 40,1 ммоль) в THF (120 мл) перемешивали при 25°C в течение 8 ч. Смесь

разбавляли с помощью воды (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3).
Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора,
высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с
5 получением неочищенного продукта, который очищали с помощью FCC (PE/EtOAc =
1:0 к 3:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (14,0 г,
выход 73%) в виде зеленого твердого вещества.

Получение промежуточных соединений 57, 74, 70 и 83:

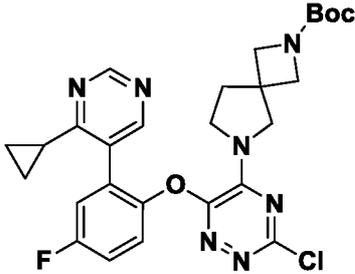
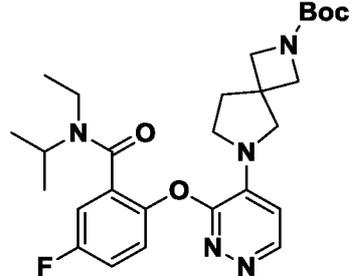
10 *трет*-бутил-6-(3-хлор-6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

трет-бутил-6-(3-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиридазин-4-ил)-
2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

трет-бутил-6-(3-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиридазин-4-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

15 *трет*-бутил-6-(3-хлор-6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом,
как описано выше для промежуточного соединения 14

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
57		промежуточное соединение 61 промежуточное соединение 13
74		промежуточное соединение 28 промежуточное соединение 69

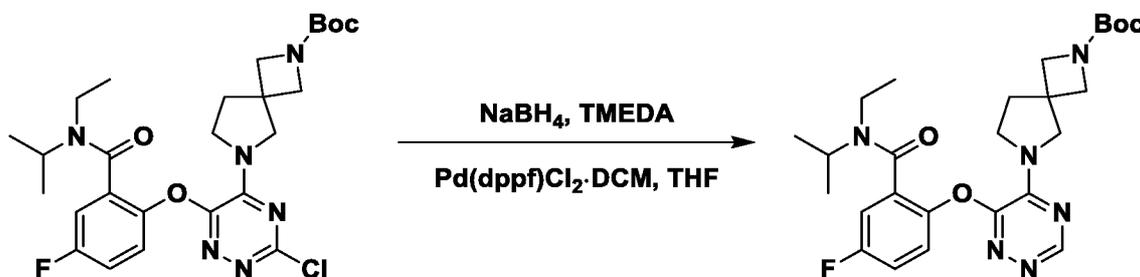
Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
70		промежуточное соединение 68 промежуточное соединение 69
83		промежуточное соединение 68 промежуточное соединение 13

Получение промежуточного соединения 2

tert-Бутил-6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

5

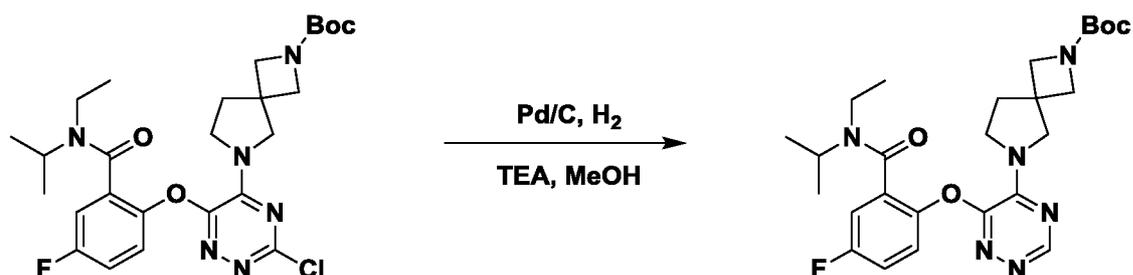
Способ А



К смеси *tert*-бутил-6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (**промежуточного соединения 14**) (20 г, 36,4 ммоль), NaBH₄ (2,48 г, 65,7 ммоль) и TMEDA (8,54 г, 73,5 ммоль) в THF (500 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂·DCM (1,70 г, 2,08 ммоль) в атмосфере N₂. После добавления реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали, остаток очищали с помощью FCC на силикагеле (EtOAc) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (15 г, чистота 93%, выход 74%) в виде коричневого твердого вещества.

15

Способ В



К раствору *трет*-бутил-6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (**промежуточного соединения 14**) (22,0 г, 40,1 ммоль), TEA (15 мл) в MeOH (100 мл) добавляли Pd/C (влажный, 5,0 г, 10%). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (30 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (25,0 г, неочищенного), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

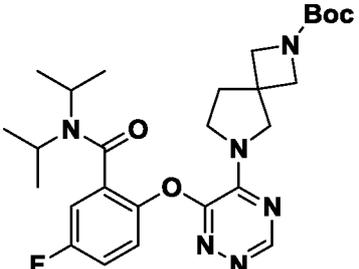
Получение промежуточных соединений 58, 84:

трет-бутил-6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата

трет-бутил-6-(6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

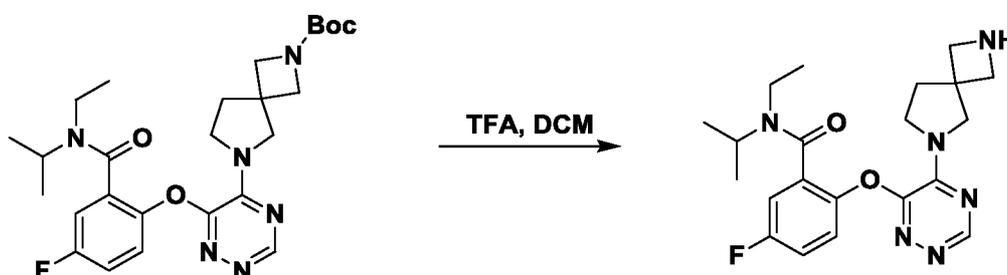
Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для промежуточного соединения 2

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
58		промежуточное соединение 57	NaBH ₄ , TMEDA, Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM, THF

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
84		промежуточное соединение 83	Pd/C, H ₂ , TEA, MeOH

Получение промежуточного соединения 3

2-((5-(2,6-Диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



10 К раствору *трет*-бутил-6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (**промежуточного соединения 2**) (300 мг, 0,583 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,4 ммоль), полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Затем 10% раствор NaOH (5 мл) медленно добавляли в смесь для доведения значения pH до приблизительно 12, полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (10 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (220 мг, 90% выход) в виде белого твердого вещества.

15

Получение промежуточных соединений 59, 75, 85:

6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан

20 **2-((4-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид**

2-((5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для промежуточного соединения 3

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество
59		промежуточное соединение 58
75		промежуточное соединение 74
85		промежуточное соединение 84

Получение промежуточного соединения 160

5 Гидрохлорид *N*-метокси-*N*-метил-4-(метиламино)бутанамида



К раствору *трет*-бутил-(4-(метокси(метил)амино)-4-оксобутил)(метил)карбамата (**промежуточного соединения 8**) (220 г, неочищенного) в DCM (200 мл) медленно добавляли HCl/1,4-диоксан (750 мл, 3 моль) при 0°C. Полученную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (197 г, неочищенного), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточные соединения 164, 238, 243, 244:

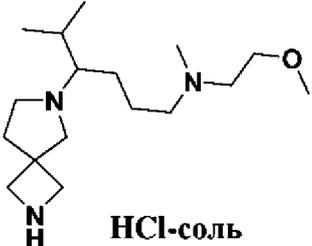
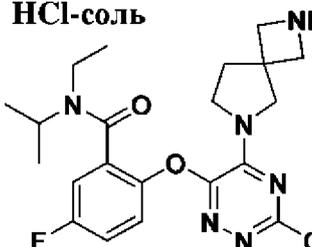
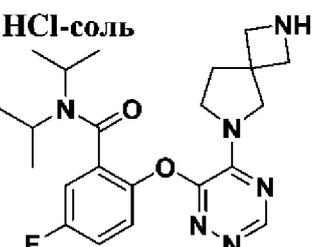
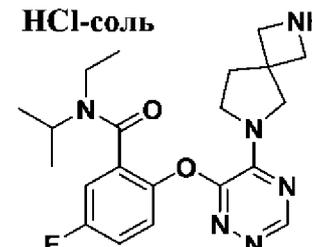
гидрохлорид *N*-(2-метоксиэтил)-*N*,5-диметил-4-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)гексан-1-амина

5 гидрохлорид 2-(((3-хлор-5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

гидрохлорид 2-(((5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида

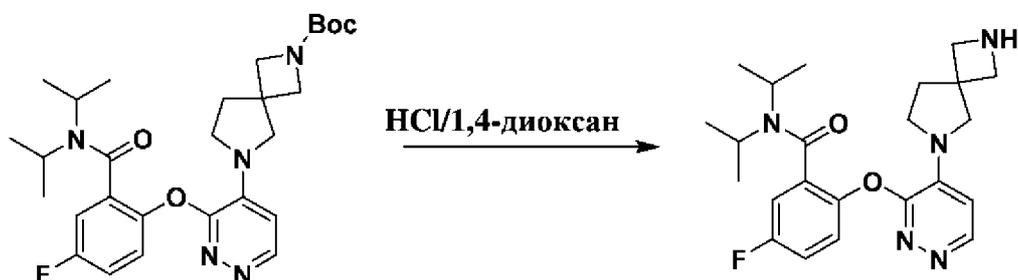
гидрохлорид 2-(((5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

10 Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для промежуточного соединения 160

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество
164	 <p>НCl-соль</p>	промежуточное соединение 163
238	 <p>НCl-соль</p>	промежуточное соединение 14
243	 <p>НCl-соль</p>	промежуточное соединение 84
244	 <p>НCl-соль</p>	промежуточное соединение 2

Получение промежуточного соединения 71

2-((4-(2,6-Диазаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид



- 5 К раствору *трет*-бутил-6-(3-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиридазин-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата (**промежуточного соединения 70**) (5,0 г, 9,4 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл), охлажденному при 0°C, медленно добавляли HCl в 1,4-диоксане (20 мл, 4 М, 80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали и остаток повторно растворяли в DCM (50
- 10 мл), к полученному медленно добавляли 1 М NaOH (20 мл) и значение pH доводили до 12, полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (4 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества, полученное
- 15 применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 29

трет-бутил-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат



- 20 К раствору 5,5-диметилпирролидин-2-она (3,00 г, 26,5 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TEA (8,10 г, 80,0 ммоль) и DMAP (325 мг, 2,66 ммоль) с последующим добавлением ди-*трет*-бутил-дикарбоната (8,70 г, 39,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. реакционную смесь промывали с помощью солевого раствора (30 мл x 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и
- 25 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью FCC на силикагеле

(PE/EtOAc = от 100:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,8 г, выход 50%) в виде желтого порошка.

Получение промежуточного соединения 1

5 *трет*-Бутил-(5-метил-4-оксогексил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (5,0 г, 27 ммоль) и TMEDA (5,0 мл, 33 ммоль) в THF (60 мл), охлажденному при -70°C , медленно добавляли раствор бромида изопропилмагния (19 мл, 55 ммоль, 2,9 М в 2-метилтетрагидрофуране), полученную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщ. водн. раствор NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = от 1:0 до 100:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,7 г, 60% выход) в виде желтого масла.

Получение промежуточных соединений 30, 110, 141:

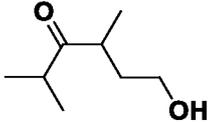
трет-бутил-(2,6-диметил-5-оксогептан-2-ил)карбамат

20 *трет*-бутил-(6-метил-5-оксогептил)карбамат

6-гидрокси-2,4-диметилгексан-3-он

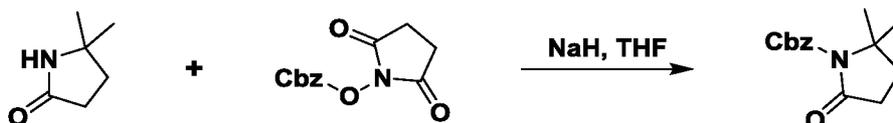
Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для промежуточного соединения 1

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
30		бромид изопропилмагния, промежуточное соединение 29
110		бромид изопропилмагния, <i>трет</i> -бутил-2-оксопиперидин-1-карбоксилат

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
141		хлорид изопропилмагния, 3-метилдигидрофуран-2(3H)-он

Получение промежуточного соединения 34

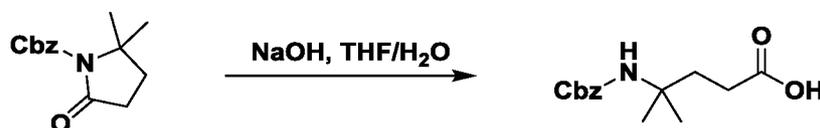
Бензил-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат



- 5 К раствору 5,5-диметилпирролидин-2-она (5,00 г, 44,2 ммоль) в THF (150 мл), охлажденному при 0°C, добавляли NaH (1,94 г, 48,5 ммоль, 60%), полученную смесь перемешивали при данной температуре в течение 30 мин. Последовательно добавляли *N*-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (12,1 г, 48,6 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение дополнительных 16 ч.
- 10 Растворитель выпаривали при пониженном давлении, добавляли насыщ. водн. раствор NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = от 1:0 до 3: 1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (5,16 г, выход 39%) в виде бесцветного масла.
- 15

Получение промежуточного соединения 35

4-(((Бензилокси)карбонил)амино)-4-метилпентановая кислота



- 20 NaOH (4,18 г, 16,9 ммоль) добавляли в раствор бензил-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (**промежуточного соединения 34**) (5,16 г, 20,9 ммоль) в THF (60 мл) и H₂O (15 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и подкисляли с помощью 1 М HCl для доведения значения pH до
- 25 приблизительно 3, затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 x 2 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (20 мл),

высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (4,48 г, неочищенного) в виде бесцветного масла, которое применяли непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

5

Получение промежуточного соединения 7

4-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)бутановая кислота



10

К раствору гидрохлорида 4-(метиламино)бутановой кислоты (3,0 г, 19,5 ммоль) и ТЕА (7,78 мл, 58,6 ммоль) в MeOH (30 мл) по каплям добавляли Boc₂O (4,69 г, 21,5 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали с помощью охлажденной 0,1 н. HCl (70 мл x 2), H₂O (50 мл x 2) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,80 г, неочищенного) в виде бесцветного масла.

15

Получение промежуточного соединения 8

трет-Бутил-(4-(метокси(метил)амино)-4-оксобутил)(метил)карбамата



20

К раствору 4-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)бутановой кислоты (**промежуточного соединения 7**) (1,80 г, неочищенной) в CHCl₃ (30 мл) добавляли гидрохлорид *N,O*-диметилгидроксиламина (960 мг, 9,84 ммоль), HOBT (1,24 г, 9,18 ммоль) и NMM (2,80 мл, 25,1 ммоль). И затем добавляли EDCI (2,23 г, 11,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл), промывали с помощью 1 н. HCl (30 мл x 3), насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (30 мл x 3) и солевого раствора (30 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,70 г, неочищенного) в виде бесцветного масла.

25

30

Получение промежуточных соединений 19, 36, 189, 190, 203, 204:

трет-бутил-(3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)карбамат

бензил-(5-(метокси(метил)амино)-2-метил-5-оксопентан-2-ил)карбамат

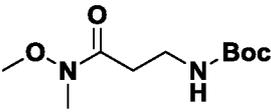
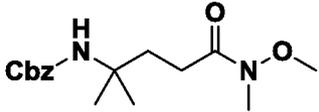
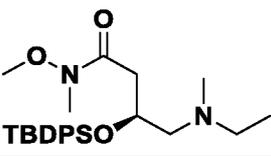
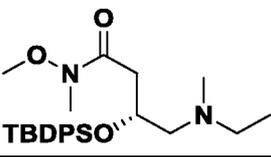
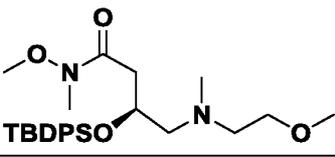
(*S*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-(этил(метил)амино)-*N*-метокси-*N*-метилбутанамид

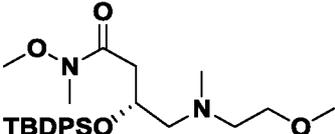
5 (*R*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-(этил(метил)амино)-*N*-метокси-*N*-метилбутанамид

(*S*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-*N*-метокси-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-*N*-метилбутанамид

10 (*R*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-*N*-метокси-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-*N*-метилбутанамид

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для промежуточного соединения 8

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
19		3-((<i>трет</i> -бутоксикарбонил)амино)пропановая кислота гидрохлорид <i>N,O</i> -диметилгидроксиламина
36		промежуточное соединение 35 гидрохлорид <i>N,O</i> -диметилгидроксиламина
189		промежуточное соединение 187 гидрохлорид <i>N,O</i> -диметилгидроксиламина
190		промежуточное соединение 188 гидрохлорид <i>N,O</i> -диметилгидроксиламина
203		промежуточное соединение 201 гидрохлорид <i>N,O</i> -диметилгидроксиламина

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
204		промежуточное соединение 202 гидрохлорид <i>N,O</i> -диметилгидроксиламина

Получение промежуточного соединения 37

бензил-(5-(метокси(метил)амино)-2-метил-5-оксопентан-2-ил)(метил)карбамат

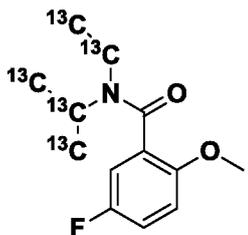


5 К раствору бензил-(5-(метокси(метил)амино)-2-метил-5-оксопентан-2-ил)карбамата (промежуточного соединения 36) (2,30 г, 7,46 ммоль) в DMF (30 мл), охлажденного при 0°C, в атмосфере N₂ добавляли NaH (358 мг, 8,95 ммоль, 60%). Затем добавляли MeI (8,87 г, 62,5 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC на силикагеле (PE/EtOAc = от 1:0 до 3:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,15 г, 76% выход) в виде желтого масла.

Получение промежуточного соединения 236

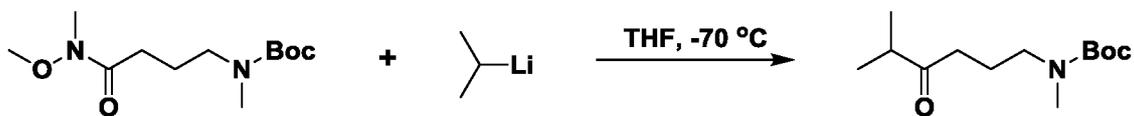
N-(этил-¹³C₂)-5-фтор-2-метокси-*N*-(пропан-2-ил-¹³C₃)бензамид

20 Следующее промежуточное соединение синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 37

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
236		промежуточное соединение 235, йодэтан-1,2- ¹³ C ₂	NaH, DMF, от 0°C до 90°C

Получение промежуточного соединения 9

трет-Бутил-метил(5-метил-4-оксогексил)карбамат



К раствору *трет*-бутил-(4-(метокси(метил)амино)-4-оксобутил)(метил)карбамата
5 (промежуточного соединения 8) (200 мг, неочищенного) в THF (5 мл), охлажденного
при -70°C , в атмосфере N_2 по каплям добавляли изопропиллитий (3,2 мл, 2,24 ммоль,
0,7М в пентане). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Смесь
гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH_4Cl (15 мл), экстрагировали с помощью
EtOAc (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого
10 раствора (30 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при
пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт
дополнительно очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = 10: 1) с получением указанного в
заголовке промежуточного соединения (60 мг) в виде бесцветного масла.

15 Получение промежуточных соединений 20, 38, 162, 191, 192, 205, 206:

трет-бутил-(4-метил-3-оксопентил)карбамат

бензил-(2,6-диметил-5-оксогептан-2-ил)(метил)карбамат

6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-он

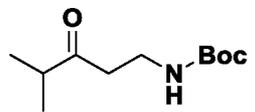
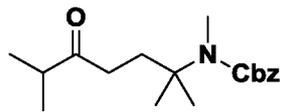
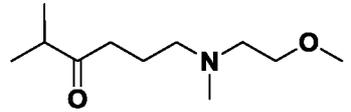
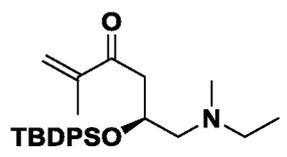
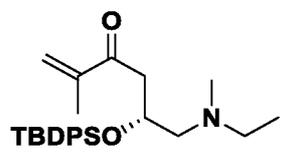
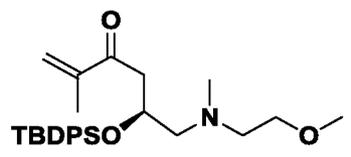
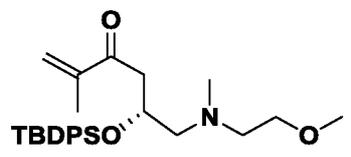
20 *(S)*-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-(этил(метил)амино)-2-метилгекс-1-ен-3-он

(R)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-(этил(метил)амино)-2-метилгекс-1-ен-3-он

(S)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгекс-1-ен-3-он

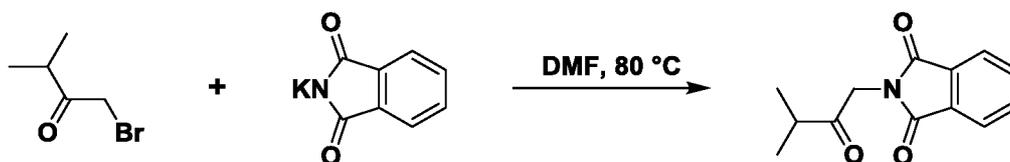
25 *(R)*-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгекс-1-ен-3-он

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для промежуточного соединения 9

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
20		промежуточное соединение 19, хлорид изопротиламния
38		промежуточное соединение 37 хлорид изопротиламния
162		промежуточное соединение 161, изопротилитий
191		промежуточное соединение 189, бромид изопротениламния
192		промежуточное соединение 190, бромид изопротениламния
205		промежуточное соединение 203, бромид изопротениламния
206		промежуточное соединение 204, бромид изопротениламния

Получение промежуточного соединения 15

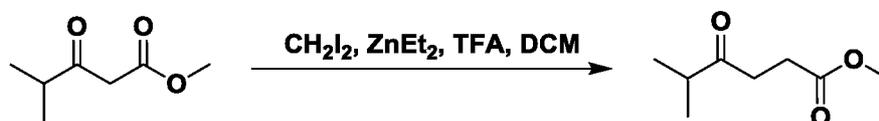
5 2-(3-Метил-2-оксобутил)изоиндолин-1,3-дион



К раствору 1-бром-3-метилбутан-2-она (200 мг, 1,21 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли фталамид калия (1,12 г, 6,05 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения до к. т. добавляли воду (15 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной TLC (PE/EtOAc = 3:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (200 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

10 Получение промежуточного соединения 46

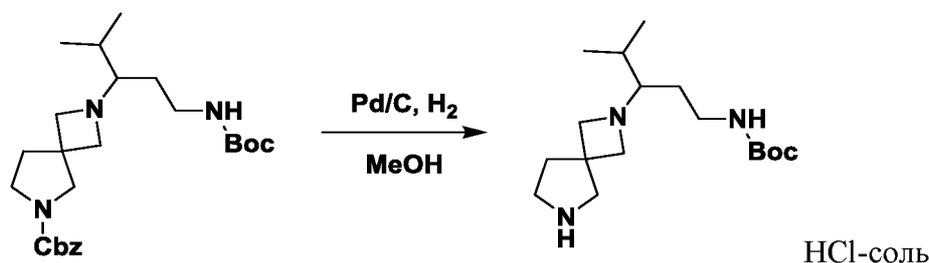
Метил-5-метил-4-оксгексаноат



К раствору ZnEt₂ (104 мл, 104 ммоль) в DCM (150 мл) при 0°C в атмосфере N₂ медленно по каплям с помощью шприца добавляли TFA (11,9 г, 104 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем по каплям при перемешивании добавляли метилениодид (27,9 г, 104 ммоль) и суспензию перемешивали еще в течение 30 мин. И затем быстро с помощью шприца добавляли метил-4-метил-3-оксопентаноат (5,00 г, 34,7 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч и нагревали с обратным холодильником при 50°C в течение 20 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении до получения масляного остатка, который очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (300 мг, 5% выход) в виде желтого масла.

Получение промежуточного соединения 22

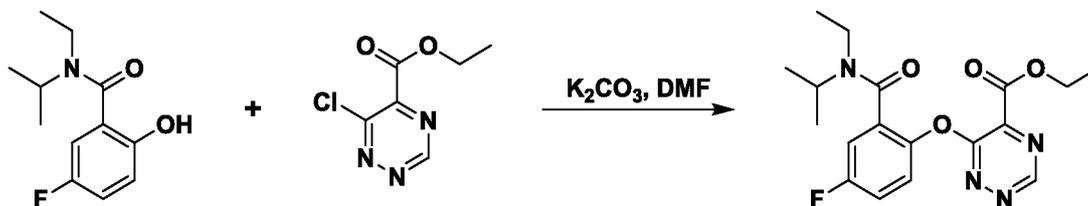
трет-Бутил-(4-метил-3-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пентил)карбамата гидрохлорид



5 К раствору бензил-2-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (**промежуточного соединения 21**) (0,580 г, 1,30
ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли 1,1,2-трихлорэтан (0,260 г, 1,95 ммоль) и Pd/C (0,05
г, 10%) в атмосфере Ag и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 8 ч в
10 атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат
концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного
соединения (280 мг, неочищенного) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения 23

Этил-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5- 15 карбоксилат

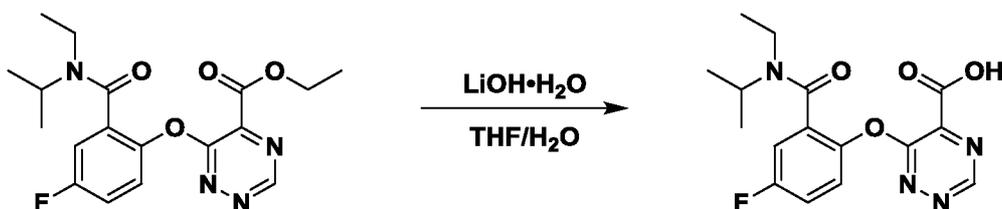


К смеси этил-6-хлор-1,2,4-триазин-5-карбоксилата (13 г, 69 ммоль) и *N*-этил-5-фтор-2-
гидрокси-*N*-изопропилбензамида (**промежуточного соединения 28**) (15,6 г, 69,3
ммоль) в DMF (150 мл) добавляли K₂CO₃ (28,6 г, 204 ммоль). Полученную смесь
20 перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат
концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка,
который разбавляли с помощью воды (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100
мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄,
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением
25 неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC (PE/EtOAc

= от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (30 г, чистота 81%, выход 92%) в виде желтого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 24

5 6-(2-(Этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-карбоновая кислота



К смеси этил-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-карбоксилата (**промежуточного соединения 23**) (8,6 г, 23 ммоль) в THF (100 мл) и H₂O (25 мл) добавляли LiOH H₂O (2,0 г, 48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь подкисляли с помощью 0,5 М HCl для доведения значения рН до 5~6 и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл). Водную фазу очищали посредством препаративной HPLC с использованием Boston Prime (колонка: C18 150 x 30 мм 5 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,225% FA) от 19% до 49%, об./об.) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (5,0 г, выход 62%).

Получение промежуточных соединений 187, 188, 201, 202:

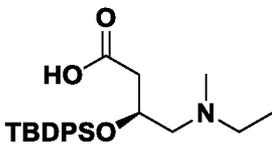
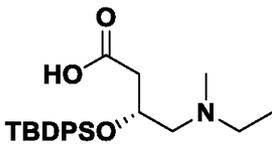
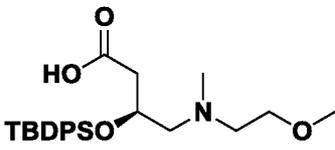
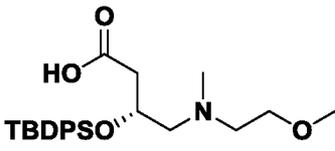
(*S*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-(этил(метил)амино)бутановая кислота

(*R*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-(этил(метил)амино)бутановая кислота

20 (*S*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бутановая кислота

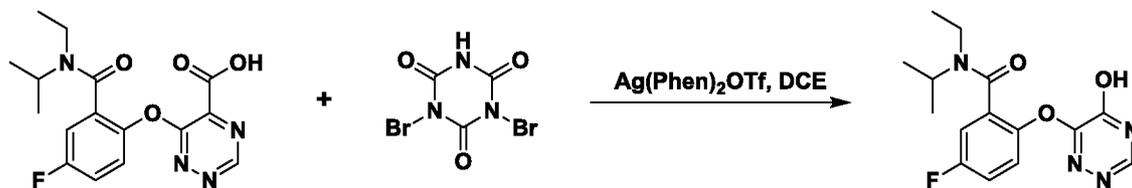
(*R*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бутановая кислота

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 24

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
187		промежуточное соединение 185	NaOH, THF/MeOH/H ₂ O, к. т.
188		промежуточное соединение 186	NaOH, THF/MeOH/H ₂ O, к. т.
201		промежуточное соединение 199	NaOH, THF/EtOH/H ₂ O, к. т.
202		промежуточное соединение 200	NaOH, THF/MeOH/H ₂ O, к. т.

Получение промежуточного соединения 25

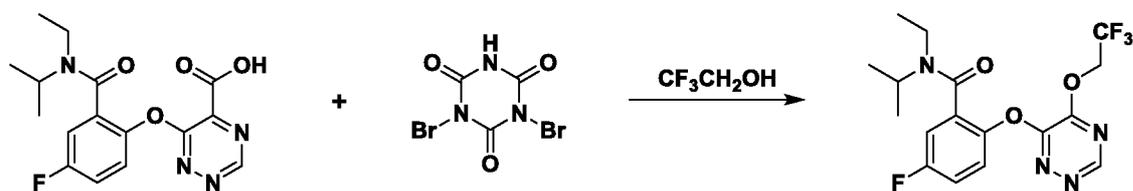
5 N-Этил-5-фтор-2-((5-гидрокси-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид



К раствору 6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоты (**промежуточного соединения 24**) (50 мг, 0,14 ммоль) и 1,3-дибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-триона (50 мг, 0,17 ммоль) в DCE (1 мл) добавляли Ag(Phen)₂OTf (30 мг, 0,049 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью ACN (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием Xtimate (колонка: C18 150 x 40 мм 10 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,2% FA) от 20% до 50% об./об.) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (20 мг, 41%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточного соединения 159

N-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2,2,2-трифторэтокси)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



- 5 4-Å молекулярное сито (8 г) добавляли в смесь 6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-карбоновой кислоты (**промежуточного соединения 24**) (8,0 г, 23,0 ммоль) в 2,2,2-трифторэтан-1-оле (100 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 70°C в течение 1 ч. Затем охлаждали до к. т. и к вышеуказанной смеси добавляли 1,3-дибром-1,3,5-триазинан-2,4,6-трион (13,1 г, 45,7
- 10 ммоль). Полученную смесь дополнительно перемешивали в атмосфере N₂ при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали с помощью FCC (PE: EtOAc от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,1 г, чистота 84%, выход 28%) в виде желтого твердого
- 15 вещества.

Получение промежуточного соединения 51

4-((*tert*-Бутилдиметилсилил)окси)бутан-1-ол



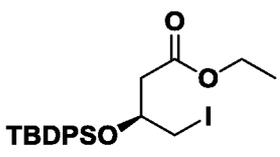
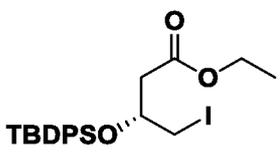
- 20 К раствору бутан-1,4-диола (5,00 г, 55,5 ммоль) в THF (100 мл), охлажденному при 0°C, добавляли NaH (1,55 г, 38,8 ммоль, 60%), полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Затем в реакционную смесь добавляли TBDMSCl (5,85 г, 38,8 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при 0°C в течение дополнительного
- 25 1 ч. Смесь гасили с помощью воды (80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (7,2 г, 63%) в виде бесцветной жидкости.

Получение промежуточных соединений 183, 184:

этил-(*S*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-йодбутаноат

этил-(*R*)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-йодбутаноат

- 5 Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 51

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
183		TBDPSCl, промежуточное соединение 181	имидазол, DCM, к. т.
184		TBDPSCl, промежуточное соединение 182	имидазол, DCM, к. т.

Получение промежуточного соединения 52

4-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)бутаналь

10



15

К раствору 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутан-1-ола (**промежуточного соединения 51**) (7,20 г, 35,2 ммоль) в DCM (200 мл), охлажденного при 0°C, добавляли DMP (22,4 г, 52,8 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (100 мл) и перемешивали с помощью насыщ. водн. раствора (NaHCO₃/Na₂SO₃ = 1/1, 100 мл) в

20

течении 2 мин, отделенный органический слой промывали с помощью солевого раствора (100 мл x 3), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = от 1:0 до 12:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,95 г, 41%) в виде бесцветной жидкости.

Получение промежуточных соединений 54, 145, 146, 158:

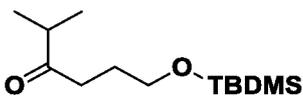
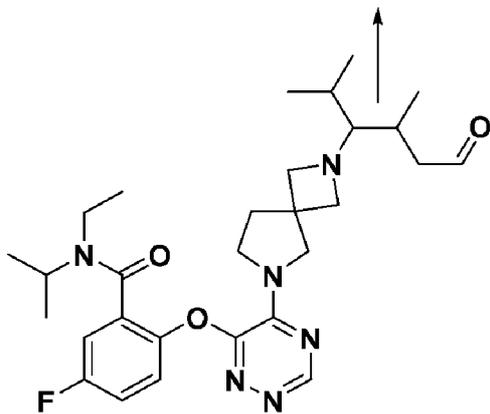
6-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилгексан-3-он

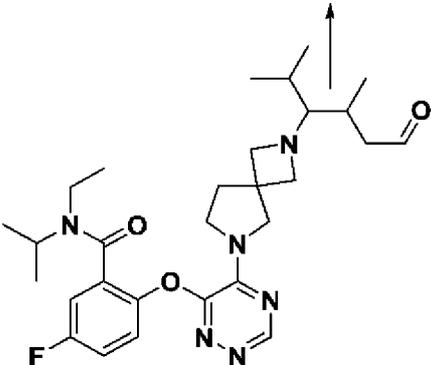
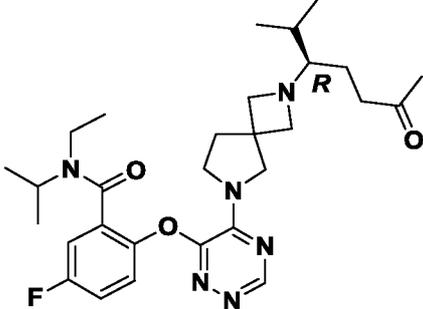
2-((5-(2-(2,4-диметил-6-оксогексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
5 триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид (смесь *R,S* и *S,R* или
смесь *R,R* и *S,S*)

2-((5-(2-(2,4-диметил-6-оксогексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид (смесь *R,R* и *S,S* или
смесь *R,S* и *S,R*)

10 (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-оксогептан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

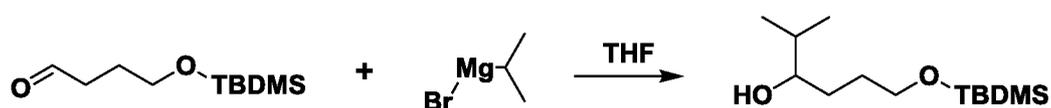
Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом,
описанным выше для промежуточного соединения 52

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество
54		промежуточное соединение 53
145	<p>смесь <i>R,S</i> и <i>S,R</i> или смесь <i>R,R</i> и <i>S,S</i></p> 	соединение 261

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество
146	<p style="text-align: center;">смесь <i>R,R</i> и <i>S,S</i> или смесь <i>R,S</i> и <i>S,R</i></p> 	соединение 262
158		Соединение 298

Получение промежуточного соединения 53

6-((*tert*-Бутилдиметилсилил)окси)-2-метилгексан-3-ол



- 5 К раствору 4-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)бутаналь (**промежуточного соединения 52**) (1,00 г, 4,94 ммоль) в THF (4,9 мл), охлажденного при -20°C, в атмосфере N₂ по каплям добавляли бромид изопропилмагния (4,94 мл, 14,8 ммоль, 3 М в THF) и реакцию смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали с
- 10 помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (580 мг, 48%) в виде белого масла.

Получение промежуточных соединений 16, 21, 39, 47, 55, 94, 98, 161, 163:

2-((5-(2-(1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-метилбутан-2-ил)-2,6-
 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
 изопропилбензамид

5 бензил-2-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-
 диазаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат

бензил-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-
 ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)(метил)карбамат

10 метил-4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-
 ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексаноат

2-((5-(2-(6-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
 изопропилбензамид

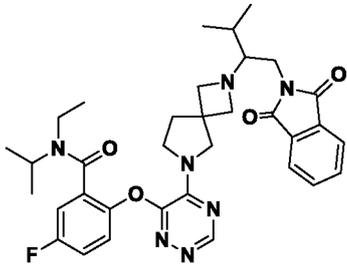
15 2-((5-(2-(1-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
 ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

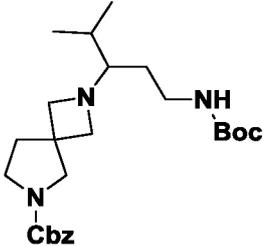
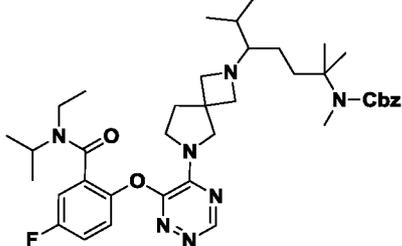
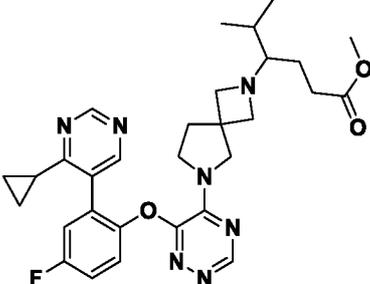
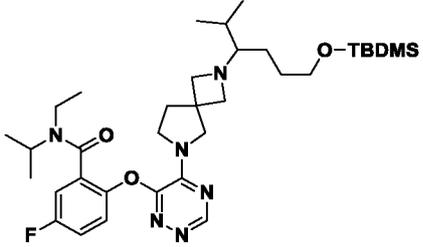
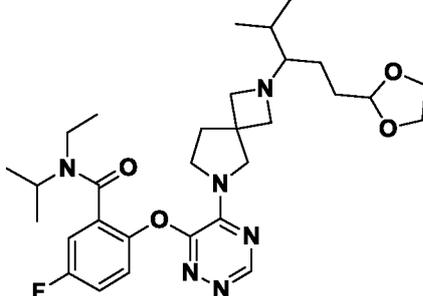
2-((5-(2-(1-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
 ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид

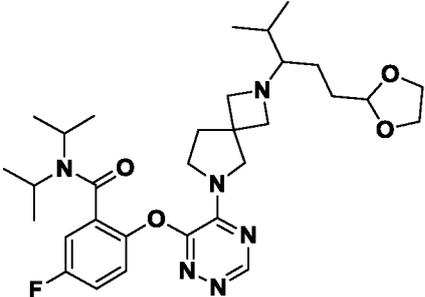
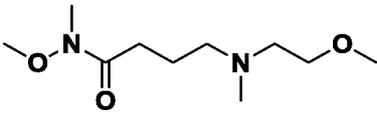
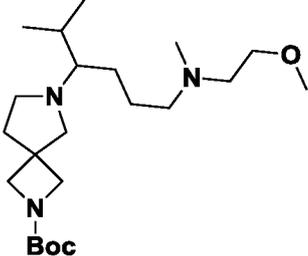
N-метокси-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-*N*-метилбутанамид

20 *трет*-бутил-6-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
 диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом,
 как описано для соединения 60 и соединения 61

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
16		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 15	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65°C

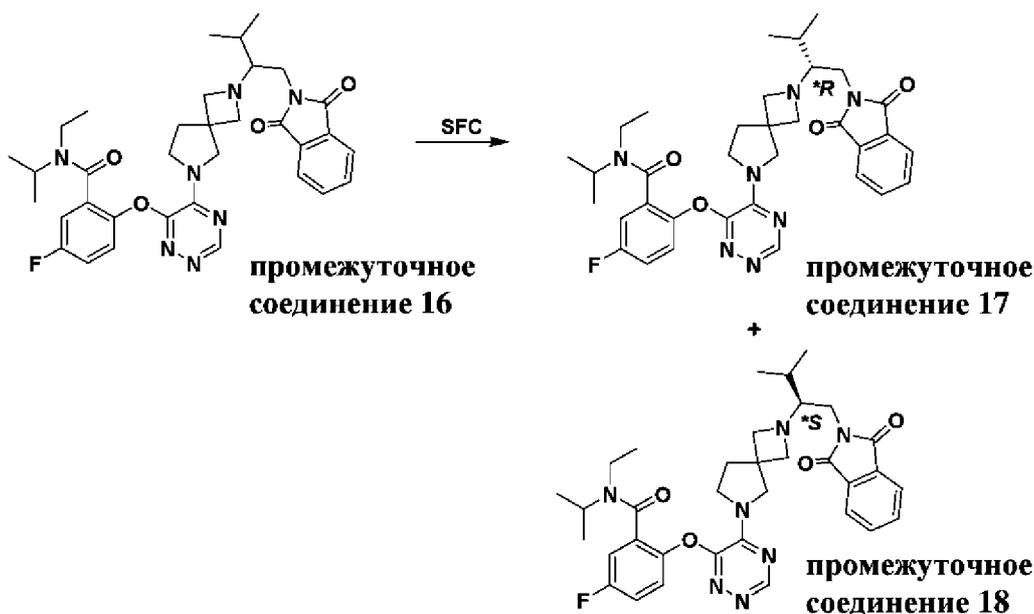
Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
21		промежуточное соединение 20, бензил-2,6-диазапиро[3.4]октан-6-карбоксилат	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 45°C
39		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 38	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65°C
47		промежуточное соединение 59 промежуточное соединение 46	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80°C
55		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 54	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80°C
94		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 93	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 45°C

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
98		<p>промежуточное соединение 85, промежуточное соединение 93</p>	<p>AcOH, NaBH₃CN, MeOH, 60°C</p>
161		<p>промежуточное соединение 160, 1,1,2-триметоксиэтан, HCl</p>	<p>AcOH, NaBH₃CN, EtOH, к. т.</p>
163		<p>промежуточное соединение 162, <i>трет</i>-бутил-2,6- дiazаспиро[3.4]октан-2- карбоксилат</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 55°C</p>

Получение промежуточных соединений 17 и 18:

**(*R)-2-((5-(2-(1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-метилбутан-2-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид**

5 **(*S)-2-((5-(2-(1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-метилбутан-2-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид**

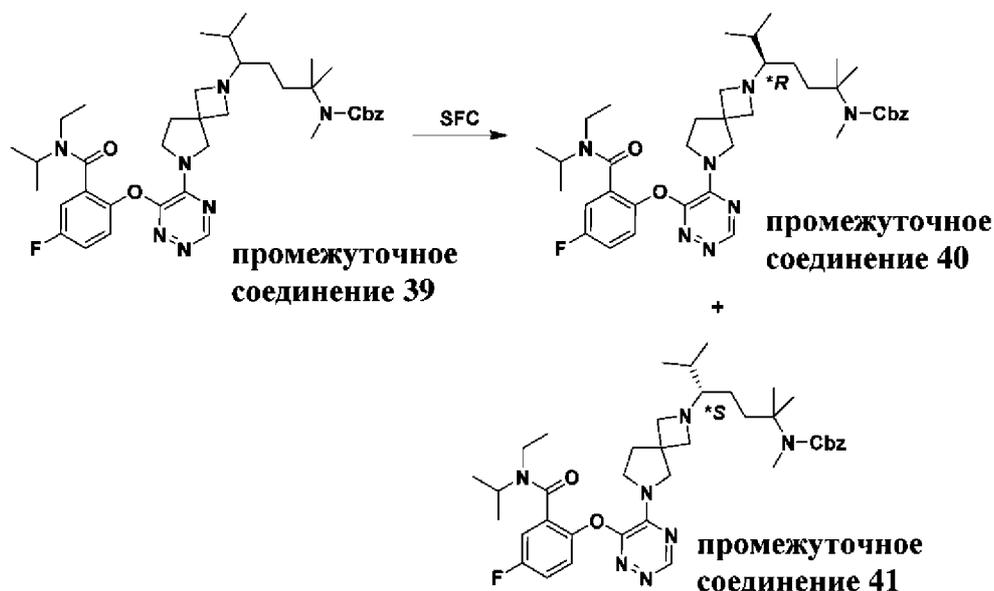


2-((5-(2-(1-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-3-метилбутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-
6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (**промежуточное
соединение 16**) (200 мг, 0,254 ммоль) очищали с помощью SFC с использованием
10 DAICEL CHIRALCEL OD (колонка: 250 x 50 мм 10 мкм; подвижная фаза: А:
сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А:В = 65:35 при 70 мл/мин; температура
колонки: 38°C; давление в сопле: 100 бар; температура сопла: 60°C; температура
15 испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением
указанных в заголовке промежуточных соединений: **промежуточного соединения 17**
(100 мг, чистота 95%, выход 42%) и **промежуточного соединения 18** (100 мг, чистота
99%, выход 44%), оба – в виде бесцветного масла.

Получение промежуточных соединений 40 и 41:

бензил-(*R)-5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)(метил)карбамат

5 бензил-(*S)-5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)(метил)карбамат



Бензил-5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)(метил)карбамат

10 (промежуточное соединение 39) (650 мг, 0,923 ммоль) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK AD-H (колонка: 250 x 30 мм, 5 мкм; элюент: 30% (об./об.) сверхкритический CO₂ в EtOH (0,1% аммиак), скорость потока: 60 мл/мин) с получением указанных в заголовке промежуточных соединений:

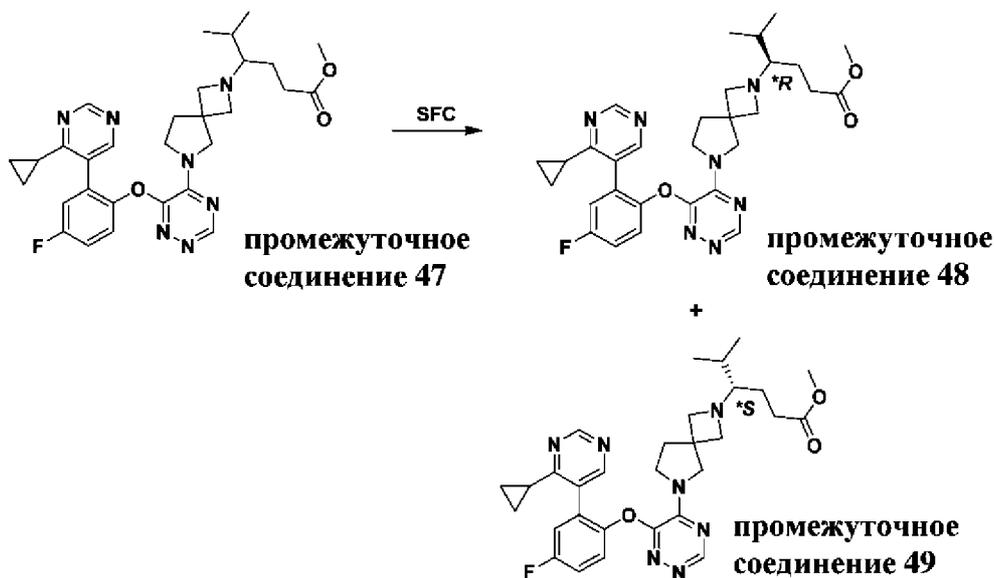
промежуточного соединения 40 (250 мг, чистота 96%, выход 37%) и промежуточного соединения 41 (220 мг, 99,9% чистота, выход 34%), оба – в виде бесцветного масла.

15

Получение промежуточных соединений 48 и 49:

метил-(*R)-4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексаноат

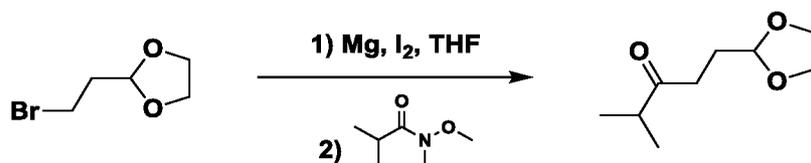
5 метил-(*S)-4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексаноат



Метил-4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-
2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексаноат (**промежуточное соединение 47**) (360
мг, 0,513 ммоль) очищали с помощью SFC с использованием Phenomenex-Cellulose-2
10 (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; элюент: 35% (об./об.) сверхкритический CO₂ в MeOH с
0,1% аммиаком) с получением указанных в заголовке промежуточных соединений:
промежуточного соединения 48 (110 мг, выход 35%) и **промежуточного соединения**
49 (90 мг, выход 31%), оба – в виде белого твердого вещества.

15 Получение промежуточного соединения 93

1-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-он



К смеси магния (6,0 г, 247 ммоль) и йода (100 мг, 0,394 ммоль) в THF (70 мл) при 25 °C
медленно добавляли раствор 2-(2-бромэтил)-1,3-диоксолана (20,0 г, 110 ммоль) в THF
20 (30 мл), полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Затем смесь
медленно добавляли в раствор *N*-метокси-*N*-метилизобутирамида (10 г, 76,2 ммоль) в

THF (100 мл), охлажденного при 0°C. Реакционную смесь медленно нагревали до 25°C и перемешивали при данной температуре в течение 8 ч. Смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl (300 мл), экстрагировали с помощью МТВЕ (200 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью FCC (PE:EtOAc = от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (13 г, неочищенного) в виде бесцветного масла, которое применяли непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

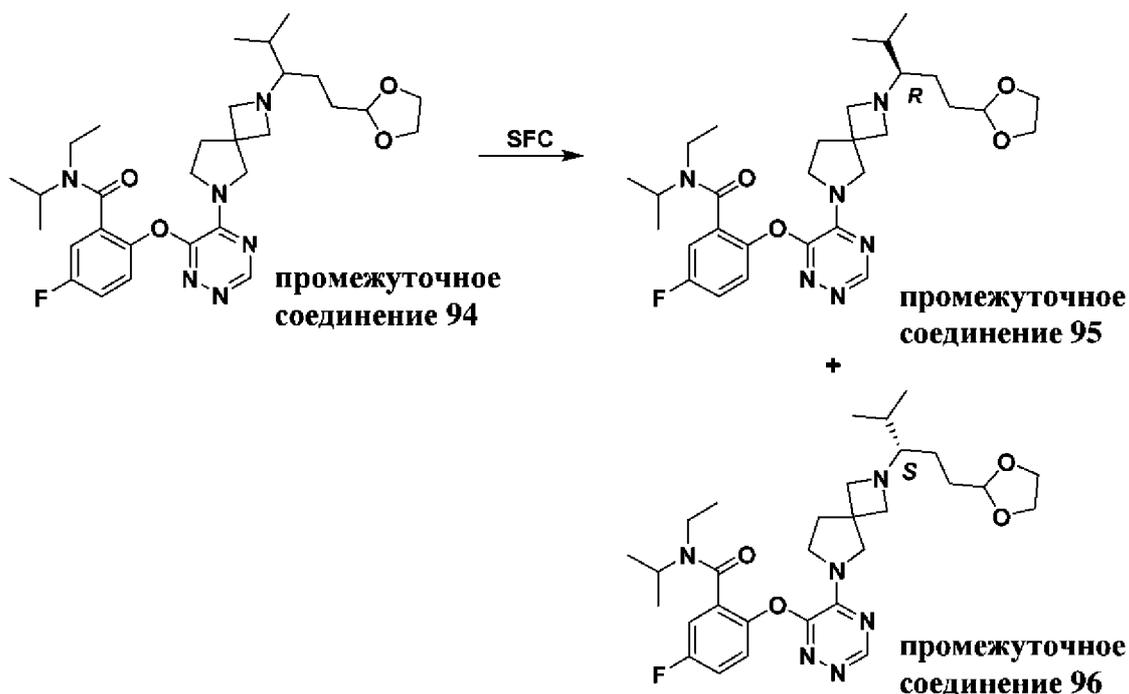
10

Получение промежуточных соединений 95 и 96:

(R)-2-((5-(2-(1-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

(S)-2-((5-(2-(1-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

15



2-((5-(2-(1-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (**промежуточное соединение 94**) (4,00 г, 7,01 ммоль) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALCEL OD (колонка: 250 x 50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В = 75:25 при 200 мл/мин;

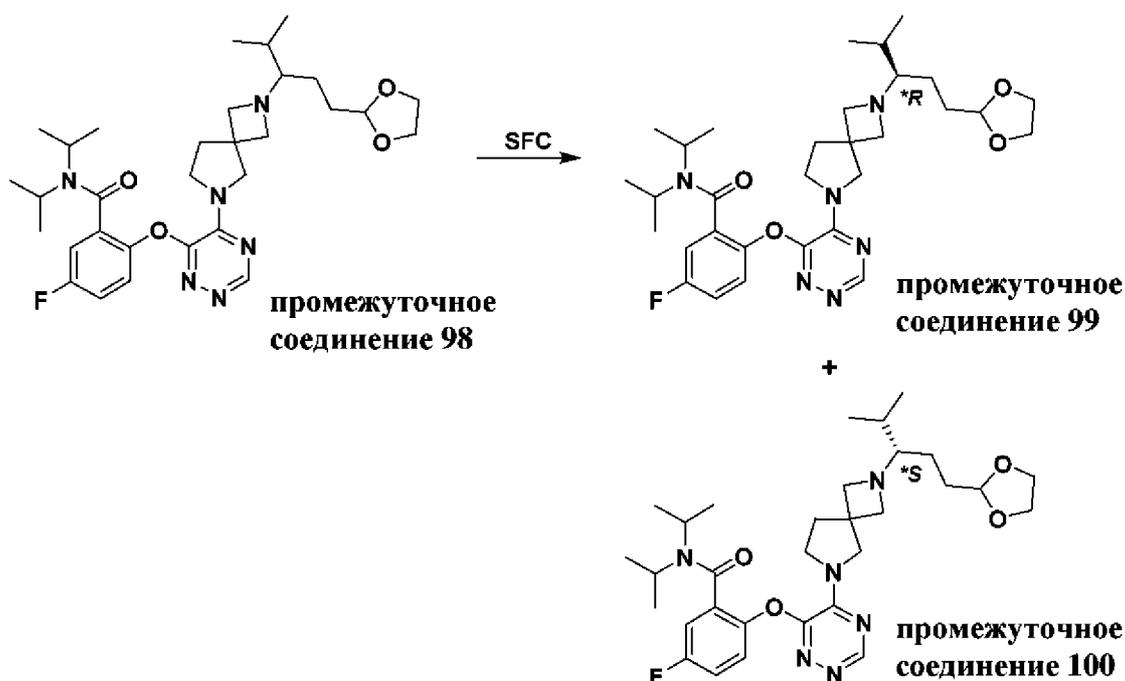
20

температура колонки: 38°C; давление в сопле: 100 бар; температура сопла: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением указанных в заголовке промежуточных соединений: **промежуточного соединения 95** (1,72 г, чистота 98,76%, выход 42,5%) и **промежуточного соединения 96** (1,57 г, чистота 98,09%, выход 38,5%) в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточных соединений 99 и 100:

(*R)-2-((5-(2-(1-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

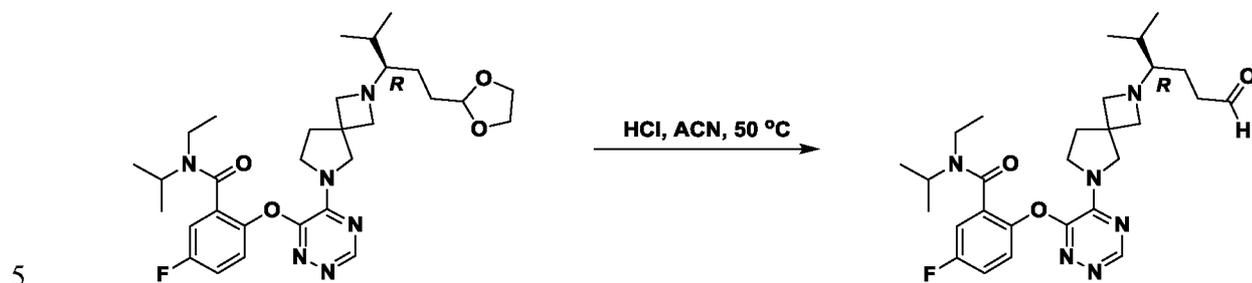
(*S)-2-((5-(2-(1-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид



2-((5-(2-(1-(1,3-Диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (**промежуточное соединение 98**) (6,5 г) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x 50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В = 65:35 при 200 мл/мин; температура колонки: 38; давление сопла: 100 бар; температура сопла: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением указанных в заголовке промежуточных соединений: **промежуточного соединения 99** (2,7 г) и **промежуточного соединения 100** (2,8 г).

Получение промежуточного соединения 97

**(R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-оксогексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид**



К раствору (R)-2-((5-(2-(1-(1,3-диоксолан-2-ил)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида (**промежуточного соединения 95**) (1,00 г, 1,75 ммоль) в ACN (10
мл) добавляли 1 М HCl (10,0 мл, 10,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при
10 50°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали при
пониженном давлении. Полученный осадок разбавляли с помощью DCM (50 мл) и
повышали основность до pH = 14 с помощью 10% водн. раствора NaOH. Смесь
дополнительно экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3) и объединенные
органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и
15 концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного
соединения (900 мг, чистота 87%, выход 85%) в виде белого твердого вещества,
которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной
очистки.

Получение промежуточных соединений 101, 102, 103:

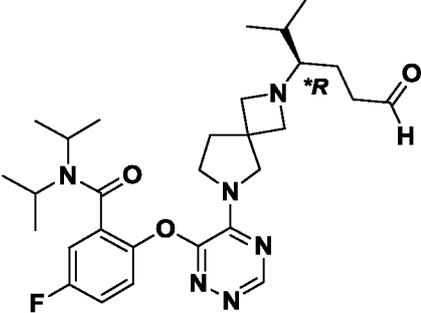
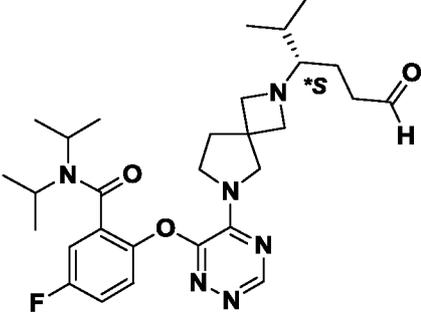
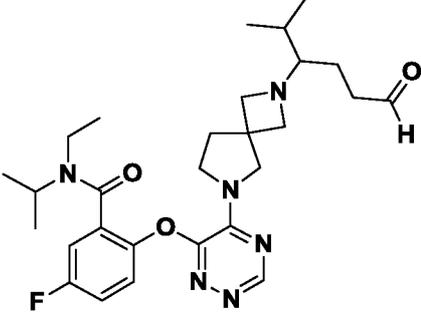
(*R)-5-фтор-N,N-диизопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-оксогексан-3-ил)-2,6-

5 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-оксогексан-3-ил)-2,6-

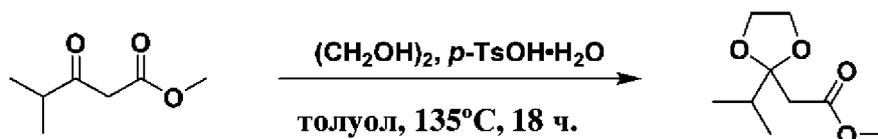
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

10 Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, как описано для промежуточного соединения 97

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество
101		промежуточное соединение 99
102		промежуточное соединение 100
103		промежуточное соединение 94

Получение промежуточного соединения 114

Метил-2-(2-изопропил-1,3-диоксолан-2-ил)ацетат



В 1000-мл колбу, оснащенную аппаратом Дина–Старка, добавляли метил-4-метил-3-
5 оксопентаноат (50 г, 347 ммоль) в раствор, состоящий из этан-1,2-диола (43 г, 693 ммоль), моногидрата *n*-толуолсульфоновой кислоты (597 мг, 3,47 ммоль) и толуола (500 мл). Смесь перемешивали при 135°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т., 1М Na₂CO₃ (300 мл) водный раствор добавляли в реакционную смесь. Органический слой разделяли и промывали с помощью H₂O (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄,
10 фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (41 г, неочищенного) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 115

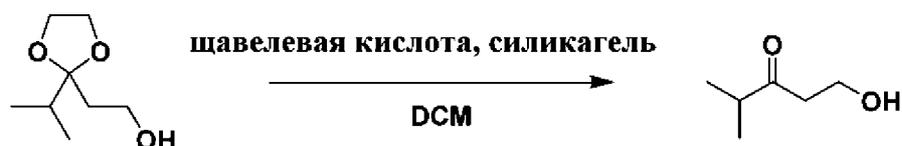
2-(2-Изопропил-1,3-диоксолан-2-ил)этан-1-ол



LiAlH₄ (2,5 г, 66 ммоль) добавляли по частям в THF (250 мл), охлажденный при 0°C, в атмосфере N₂. Раствор метил-2-(2-изопропил-1,3-диоксолан-2-ил)ацетата
(промежуточного соединения 114) (10 г, неочищенного) в THF (20 мл) добавляли по
20 каплям к вышеуказанной смеси при 0°C в атмосфере N₂. Полученную смесь медленно нагревали до к. т. и перемешивали при данной температуре в течение 18 ч в атмосфере N₂. Затем 2,5 мл H₂O медленно добавляли к вышеуказанной смеси, затем добавляли водн. раствор NaOH (15%, 7,5 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли безводный MgSO₄. Суспензию
25 фильтровали через слой целита и промывали с помощью THF (200 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (6,8 г, неочищенного) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 116

1-Гидрокси-4-метилпентан-3-он



Щавелевую кислоту (4,2 мл, 10% в воде, 4,7 ммоль) добавляли к смеси силикагеля (27 г, 449 ммоль) в DCM (230 мл). После удаления водного слоя добавляли раствор 2-(2-изопропил-1,3-диоксолан-2-ил)этан-1-ола (**промежуточного соединения 115**) (3,7 г, неочищенного) в DCM (7 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Затем добавляли NaHCO₃ (800 мг). Полученную смесь фильтровали и промывали с помощью DCM (50 мл x 3). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением

10 указанного в заголовке промежуточного соединения (2,4 г, неочищенного) в виде бесцветного масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 124

15 (***R**)-3-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-4-метилпентилметансульфонат



MsCl (250 мг, 2,18 ммоль) добавляли по каплям в раствор *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида (**соединение 213**) (500 мг, 0,972 ммоль) и TEA (0,27 мл, 1,9 ммоль) в DCM (10 мл), охлажденный при 0°C, в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере N₂ в течение 45 мин. Затем реакционную смесь гасили с помощью H₂O (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл x3).

25 Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (5 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (400 мг,

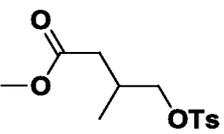
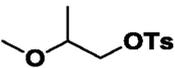
неочищенного) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточных соединений 130, 139:

5 **метил-3-метил-4-(тозилокси)бутаноат**

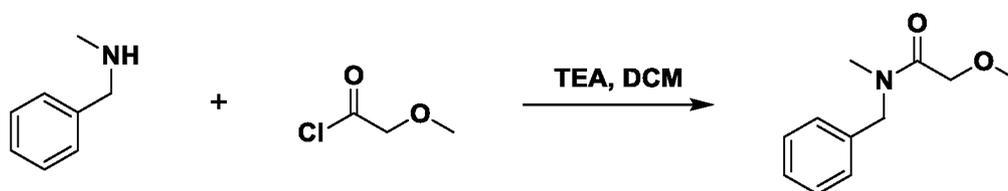
2-метоксипропил-4-метилбензолсульфонат

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 124

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
130		промежуточное соединение 129, TsCl	DMAP, TEA, DCM, к. т.
139		2-метоксипропан-1-ол, TsCl	DMAP, TEA, DCM, к. т.

10 **Получение промежуточного соединения 125**

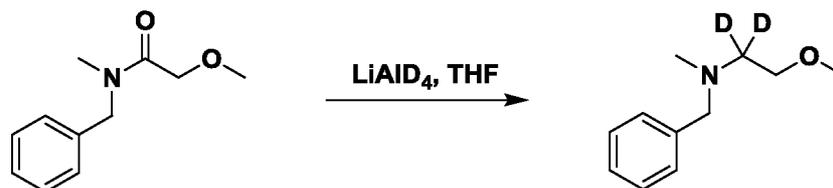
***N*-Бензил-2-метокси-*N*-метилацетамид**



К раствору *N*-метил-1-фенилметанамина (5,5 г, 45,4 ммоль) и TEA (14 г, 138,4 ммоль) в DCM (60 мл), охлажденному при 0°C по каплям добавляли хлорид 2-метоксиацетила (5 г, 46,073 ммоль). Полученную смесь медленно нагревали до 25°C и перемешивали при данной температуре в течение 1 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли водн. насыщ. раствор NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью FCC (EA : PE = от 0 до 80%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,4 г, выход 34%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения 126

N-Бензил-2-метокси-*N*-метилэтан-1-амин-1,1-*d*₂

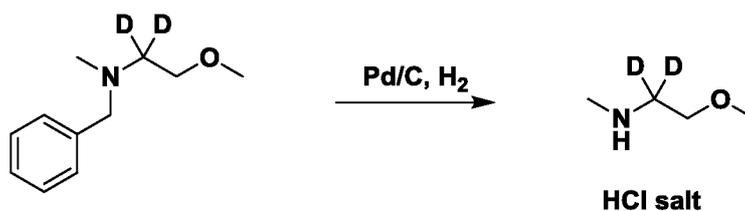


К смеси LiAlD₄ (1,5 г, 35,732 ммоль) в THF (25 мл), охлажденной при 0°C, в атмосфере N₂ по каплям добавляли раствор *N*-бензил-2-метокси-*N*-метилацетамида (промежуточного соединения 125) (3,4 г, 17,6 ммоль) в THF (25 мл). Реакционную смесь сначала перемешивали при 25°C в течение 1 ч и при 50°C в течение дополнительных 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили по каплям с помощью водн. раствора NaOH (1 М, 10 мл). Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (100 мл). Фильтрат промывали с помощью H₂O (50 мл) и солевого раствора (50 мл), высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью FCC (EtOAc:PE = от 0 до 100%) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,0 г, 60% выход) в виде бесцветного масла.

15

Получение промежуточного соединения 127

2-Метокси-*N*-метилэтан-1,1-*d*₂-1-амин-гидрохлорид

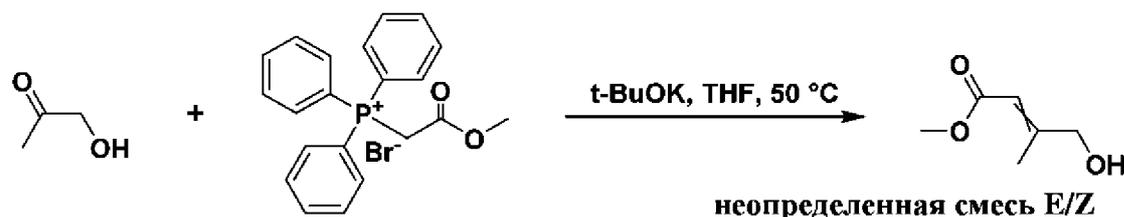


К раствору *N*-бензил-2-метокси-*N*-метилэтан-1-амин-1,1-*d*₂ (800 мг, 4,413 ммоль) в MeOH (20 мл) и THF (60 мл) добавляли 1,1,2-трихлорэтан (1,2 г, 9,0 ммоль) и Pd/C (влажный, 10%, 0,5 г). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунтов/кв. дюйм) при 50°C в течение 18 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали с помощью целита и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (600 мг, неочищенного) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

25

Получение промежуточного соединения 128

Метил-4-гидрокси-3-метилбут-2-еноат



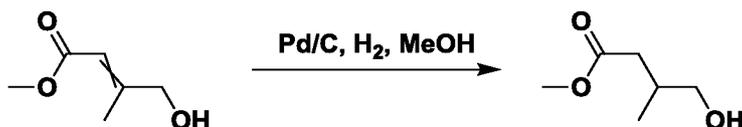
5 t-BuOK (16,0 г, 143 ммоль) добавляли в раствор бромида (2-метокси-2-оксоэтил)трифенилфосфония (59,0 г, 142 ммоль) в THF (220 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Затем к вышеуказанной смеси добавляли 1-гидроксипропан-2-он (7,2 г, 97 ммоль) в THF (30 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение дополнительных 16 ч. После охлаждения до к. т. добавляли H₂O (200 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3).

10 Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (300 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью FCC (PE: EtOAc = от 1:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,4 г, выход 27%) в виде светло-желтого масла.

15

Получение промежуточного соединения 129

Метил-4-гидрокси-3-метилбутаноат



20 К раствору метил-4-гидрокси-3-метилбут-2-еноата (**промежуточного соединения 128**) (3,4 г, 26 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли сухой Pd/C (500 мг, 10%) и суспензию перемешивали при к. т. в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали с помощью MeOH (200 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,3 г, выход 67%) в виде желтого масла, которое

25 применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточных соединений 193, 194, 207, 208:

(*S*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-он

(*R*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-он

(*S*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-он

(*R*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-он

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, как описано для промежуточного соединения 129

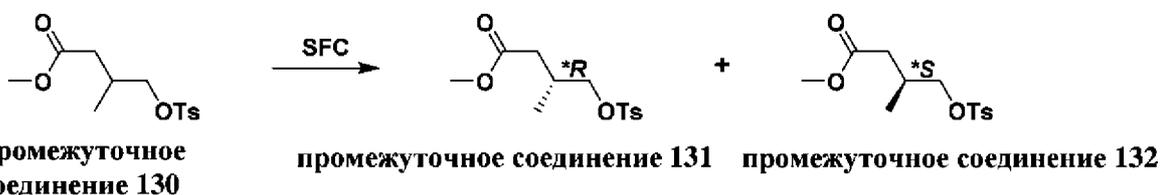
Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество
193		промежуточное соединение 191
194		промежуточное соединение 192
207		промежуточное соединение 205
208		промежуточное соединение 206

10

Получение промежуточных соединений 131 и 132:

метил-(**R*)-3-метил-4-(тозилокси)бутаноата

метил-(**S*)-3-метил-4-(тозилокси)бутаноат

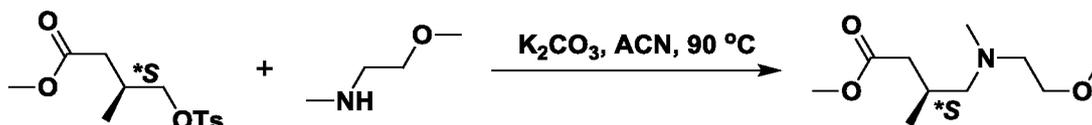


15 Метил-3-метил-4-(тозилокси)бутаноат (промежуточное соединение 130) (3,3 г) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK AY-H (колонка: 250 x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 90:10 при 60 мл/мин) с получением указанных в заголовке промежуточных

соединений: (**промежуточного соединения 131**) (1,28 г, чистота 97%, выход 36%) и (**промежуточного соединения 132**) (1,27 г, чистота 85%, выход 33%), оба – в виде белых твердых веществ.

5 **Получение промежуточного соединения 134**

Метил-(*S)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-3-метилбутаноат



10 Смесь метил-(*S)-3-метил-4-(тозилокси)бутаноата (**промежуточного соединения 132**) (1,27 г, 4,44 ммоль), 2-метокси-*N*-метилэтан-1-амин (593 мг, 6,65 ммоль) и K₂CO₃ (1,23 мг, 8,87 ммоль) в ACN (5 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (670 мг, неочищенного) в виде коричневого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

15

Получение промежуточных соединений 133, 185, 186, 199, 200, 219:

метил-(*R)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-3-метилбутаноат

этил-(*S)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-(этил(метил)амино)бутаноат

этил-(*R)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-(этил(метил)амино)бутаноат

20 **этил-(*S)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бутаноат**

этил-(*R)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)бутаноат

***N*-(2-метоксиэтил)-*N*,2-диметилпроп-2-ен-1-амин**

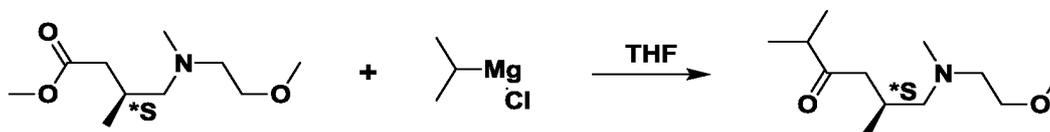
25 **Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, как описано для промежуточного соединения 134**

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
133		промежуточное соединение 131, 2-метокси- <i>N</i> -метилэтан-1-амин	K ₂ CO ₃ , ACN, 90°C

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
185		промежуточное соединение 183, <i>N</i> -метилэтанамин	K ₂ CO ₃ , ACN, 80°C
186		промежуточное соединение 184, <i>N</i> -метилэтанамин	K ₂ CO ₃ , ACN, 80°C
199		промежуточное соединение 183, 2-метокси- <i>N</i> -метилэтан-1-амин	K ₂ CO ₃ , ACN, 85°C
200		промежуточное соединение 184, 2-метокси- <i>N</i> -метилэтан-1-амин	K ₂ CO ₃ , ACN, 85°C
219		3-бром-2-метилпроп-1-ен, 2-метокси- <i>N</i> -метилэтан-1-амин	K ₂ CO ₃ , H ₂ O, к. т.

Получение промежуточного соединения 136

(**S*)-6-((2-Метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-он



- 5 К раствору метил-(**S*)-4-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-3-метилбутаноата (промежуточного соединения 134) (670 мг, неочищенного) в THF (5 мл), охлажденному при 0°C, в атмосфере N₂ по каплям добавляли хлорид изопропилмагния (4,94 мл, 9,88 ммоль, 2 М в THF). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до к. т. реакцию смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl (1,5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (507,1 мг, неочищенного) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 135

(*R)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-он

Следующее промежуточное соединение синтезировали аналогичным способом, как описано для промежуточного соединения 136

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия
135		промежуточное соединение 133, хлорид изопропилмагния	THF, 50°C

5

Получение промежуточного соединения 165

***трет*-Бутил-(2-гидрокси-5-метил-4-оксогексил)(метил)карбамат**



К раствору 3-метилбутан-2-она (6,0 г, 70,0 ммоль) в THF (150 мл), охлажденному при -40°C, в атмосфере N₂ добавляли по каплям LDA (40 мл, 2 М в THF, 80,0 ммоль).

Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Затем к вышеуказанной смеси по каплям добавляли раствор *трет*-бутил-метил(2-оксоэтил)карбамата (8,0 г, 46,2 ммоль) в THF (50 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали при -40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям H₂O (20 мл) при -40°C. Затем смесь нагревали до к. т. и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный остаток разбавляли с помощью H₂O (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (200 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = от 20/1 до 3/1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (8,8 г, чистота 85%, выход 62%) в виде бесцветного масла.

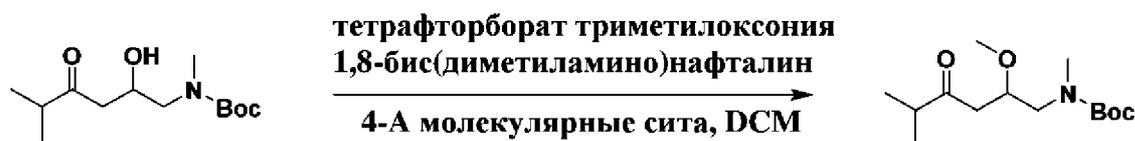
20

Следующее промежуточное соединение синтезировали аналогичным способом, как описано для промежуточного соединения 165

Пром. соед. №	Структура	Исходные вещества
174		3-метилбутан-2-он, <i>трет</i> -бутил-этил(2-оксоэтил)карбамат

Получение промежуточного соединения 166

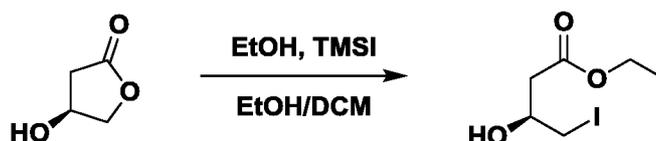
трет-Бутил-(2-метокси-5-метил-4-оксогексил)(метил)карбамат



- 5 К раствору *трет*-бутил-(2-гидрокси-5-метил-4-оксогексил)(метил)карбамата (промежуточного соединения 165) (4,00 г, 15,4 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли 4-Å молекулярное сито (4 г) в атмосфере N₂, и смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Затем добавляли 1,8-бис(диметиламино)нафталин (8,26 г, 38,6 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C, после чего добавляли тетрафторборат триметилоксония (5,93 г, 40,1 ммоль). Реакционную смесь сначала перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до 25°C и перемешивали при данной температуре дополнительно в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и промывали с помощью DCM (40 мл × 2). Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью FCC (PE/EtOAc = от 5/1 до 4/1) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,00 г, выход 44%) в виде бесцветного масла.

Получение промежуточного соединения 181

Этил-(*S*)-3-гидрокси-4-йодбутаноат

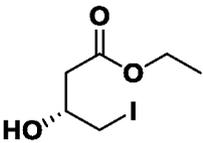


- 20 К раствору (*S*)-4-гидроксидигидрофуран-2(3*H*)-она (5 г, 50,0 ммоль) в EtOH (8,6 мл) в DCM (20 мл) в атмосфере N₂ медленно добавляли TMSI (14,8 г, 74,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли насыщ. раствор Na₂SO₃ (40 мл). Органический слой разделяли и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (8,8 г, неочищенного) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 182

Этил-(*R*)-3-гидрокси-4-йодбутаноат

Следующее промежуточное соединение синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 181

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество
182		(<i>R</i>)-4-Гидроксидигидрофуран-2(3 <i>H</i>)-он

5

Получение промежуточного соединения 195

(*S*)-6-(Этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-он



К раствору (*S*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-она (**промежуточного соединения 193**) (2,33 г, 5,04 ммоль) в THF (3 мл) добавляли TBAF (0,65 мл, 1,0 М в THF, 0,65 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный остаток разбавляли с помощью H₂O (25 мл) и экстрагировали с помощью DCM (60 мл × 3). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (40 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,2 г, неочищенного) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

15

Получение промежуточных соединений 196, 209, 210:

(R)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-он

(S)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-он

(R)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-он

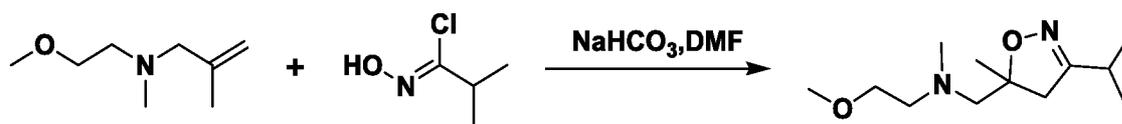
5

Следующие промежуточные соединения синтезировали аналогичным способом, как описано выше для промежуточного соединения 195

Пром. соед. №	Структура	Исходное вещество
196		промежуточное соединение 194
209		промежуточное соединение 207
210		промежуточное соединение 208

Получение промежуточного соединения 220

10 **N-((3-Изопропил-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)-2-метокси-N-метилэтан-1-амин**



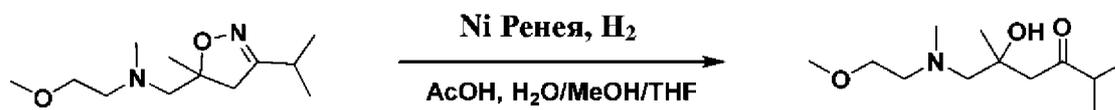
15 К раствору *N*-(2-метоксиэтил)-*N*,2-диметилпроп-2-ен-1-амина (**промежуточного соединения 219**) (2,90 г, 20,2 ммоль) в DMF (50 мл), охлажденному при 0°C, добавляли NaHCO₃ (6,82 г, 81,2 ммоль) и (*Z*)-*N*-гидроксиизобутиримидоилхлорид (2,47 г, 20,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью H₂O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные органические слои промывали с помощью насыщ. водн. раствора LiCl (50 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали.

20 Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью FCC (MeOH: DCM = 1:10) с получением указанного в заголовке

промежуточного соединения (1,20 г, чистота 89,9%, выход 25,9%) в виде коричневого масла.

Получение промежуточного соединения 221

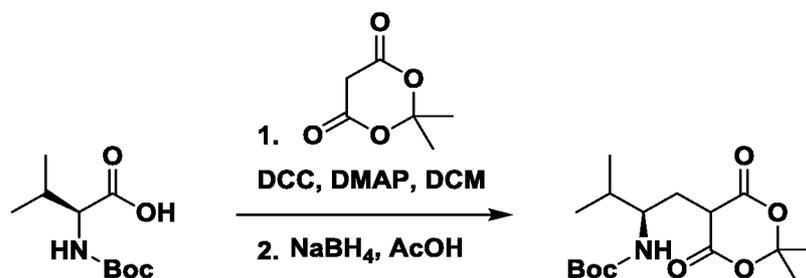
5 5-Гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-он



К раствору *N*-((3-изопропил-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)-2-метокси-*N*-метилэтан-1-амин (промежуточного соединения 220) (1,20 г, 5,26 ммоль) в MeOH и THF (40 мл, MeOH/THF = 1/2) добавляли AcOH (3,15 г, 52,5 ммоль) и H₂O (9,50 мл, 572,3 ммоль). В раствор добавляли Ni Ренея (750 мг) в атмосфере N₂ при 0°C. Суспензию дегазировали и продували с помощью H₂ 3 раза и смесь перемешивали в атмосфере H₂ (30 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали с помощью NaHCO₃ (20 мл × 2) и солевого раствора (20 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,10 г, неочищенного) в виде коричневого масла, которое применяли непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

20 Получение промежуточного соединения 227

трет-Бутил-(*R*)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-метилбутан-2-ил)карбамат



Woc-L-валин (44,9 кг), 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (32,9 кг) и DMAP (35,5 кг) в DCM (607 кг), предварительно охлажденный при температуре от -10 до 0°C, добавляли в раствор DCC (55,5 кг) в DCM (613 кг) в течение 3 ч и выдерживали в течение 16 ч при температуре от -10 до 0°C. Добавляли 10% водный раствор лимонной кислоты (449 кг),

при этом поддерживая температуру ниже 10°C. Полученную взвесь выдерживали в течение 2 ч при температуре от 0 до 10°C, затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью DCM (91 кг). Фильтрат разделяли и органический слой промывали с помощью 10% водного раствора лимонной кислоты (дважды по 450 кг) и 10% водного раствора NaCl (449 кг). К органической фазе (1200 кг), добавляли уксусную кислоту (75,0 кг), при этом поддерживая температуру от -10 до 0°C. Боргидрид натрия (18,0 кг) добавляли по частям в течение 5 ч, при этом поддерживая температуру в диапазоне от -10 до 0°C и затем полученную смесь выдерживали при температуре от -10 до 0°C в течение дополнительных 16 ч. Смесь нагревали до температуры от 15 до 25°C и выдерживали в течение 2 ч. Затем смесь промывали с помощью водного раствора 14% NaCl (450 кг) с последующим вторым промыванием с помощью 14% водного раствора NaCl (432 кг) и завершающим промыванием с помощью воды (444 кг). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении до 2-4 об. К остатку добавляли изопропанол (143 кг) и концентрировали до 4-5 об. при пониженном давлении. После охлаждения до температуры от -10 до 0°C и выдерживания в течение 8 ч полученную взвесь фильтровали, промывали с помощью IPA (38 кг) и высушивали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (46,7 кг, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

20 Получение промежуточного соединения 228

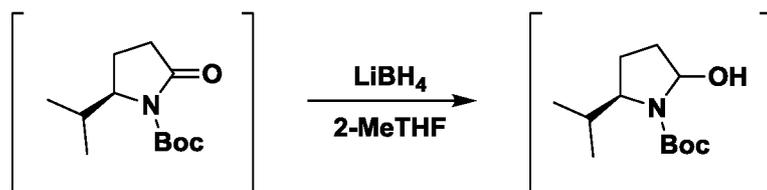
трет-Бутил-(*R*)-2-изопропил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-(*R*)-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-метилбутан-2-ил)карбамат (**промежуточное соединение 227**) (46,7 кг) в толуоле (333 кг) нагревали до температуры образования флегмы и выдерживали в течение 4 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и промывали с помощью толуола (20 кг). Объединенные фильтраты концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением необходимого соединения (31,05 кг, 96% выход) в виде масла, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 229

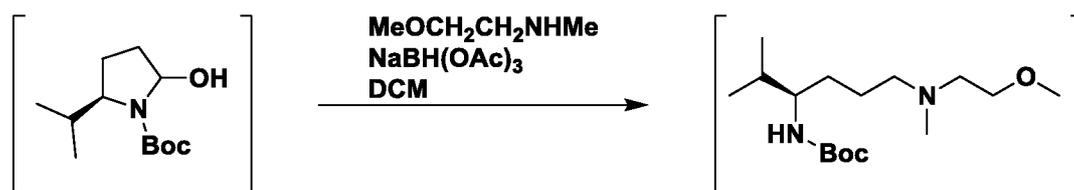
трет-Бутил-(5*R*)-2-гидрокси-5-изопропилпирролидин-1-карбоксилат



трет-Бутил-(*R*)-2-изопропил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (**промежуточное**
5 **соединение 228**) (30,9 кг) в 2-МеТНФ (26,7 кг) охлаждали до температуры от -5 до 5°C. Раствор LiBH₄ в 2-МеТНФ (1М, 45,2 кг, 54,4 моль) добавляли в течение 3 ч и смесь выдерживали в течение 4 ч. Холодный водный раствор 5% NaHCO₃ (163 кг) добавляли при температуре от -5 до 5°C в течение 3 ч и выдерживали дополнительно в течение 2 ч. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и выдерживали дополнительно
10 в течение 2 ч. Водный слой разделяли и органический слой промывали с помощью водного раствора 10% NaCl (170 кг) и воды (155 кг). Во время промывания с помощью воды формировалась эмульсия и добавляли твердый NaCl (3,1 кг), чтобы вызвать разделение. После удаления водного слоя органический слой концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением необходимого соединения
15 (28,5 кг, выход 91%) в виде масла, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 230

трет-Бутил-(*R*)-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)карбамат



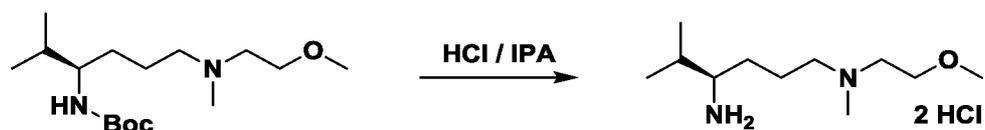
20 *трет*-Бутил-(5*R*)-2-гидрокси-5-изопропилпирролидин-1-карбоксилат (**промежуточное**
соединение 229) (28,55 кг) в DCM (344 кг) при температуре от 15 до 25°C обрабатывали с помощью 2-метокси-*N*-метилэтан-1-амина (12,3 кг, 138,0 моль) и полученную смесь выдерживали в течение 1 ч. Триацетоксиборгидрид натрия (40,12 кг)
25 добавляли по частям в течение 5 ч с поддержанием температуры в диапазоне от 15 до 25°C и полученную смесь выдерживали в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили с помощью добавления водного раствора 8% NaOH (184 кг) в течение 2 ч с поддержанием температуры в диапазоне от 15 до 25°C и смесь выдерживали

дополнительно в течение 2 ч. Водный слой отделяли и органический слой промывали водой (169 кг). Органический слой затем концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (33,26 кг, выход 88%) в виде масла, которое применяли непосредственно без

5 дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 231

(R)-N¹-(2-метоксиэтил)-N¹,5-диметилгексан-1,4-диамина дигидрохлорид

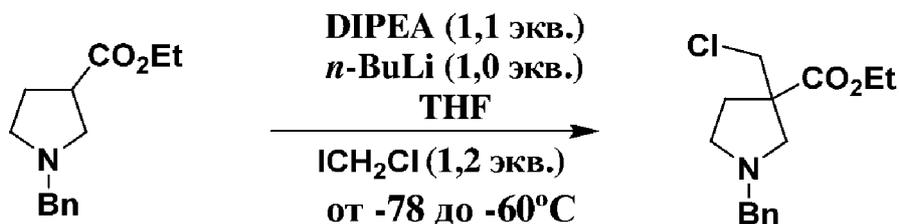


10 К 4-х молярному раствору HCl в изопропанол (84,80 кг) при температуре окружающей среды добавляли раствор *трет*-бутил-(R)-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)карбамата (**промежуточного соединения 230**) (32,38 кг) в изопропанол (25,6 кг) в течение 3 ч и смесь выдерживали при температуре окружающей среды в течение дополнительных 19 ч. Затем добавляли метил-*трет*-

15 бутиловый эфир (95,25 кг) в течение 1 ч и смесь выдерживали в течение 2,5 ч. Полученную взвесь фильтровали и промывали с помощью МТВЕ (53 кг). Осадок на фильтре высушивали с получением указанного в заголовке соединения (23,92 кг, выход 81%) в виде белого твердого вещества.

20 Получение промежуточного соединения 232

Этил-1-бензил-3-(хлорметил)пирролидин-3-карбоксилат



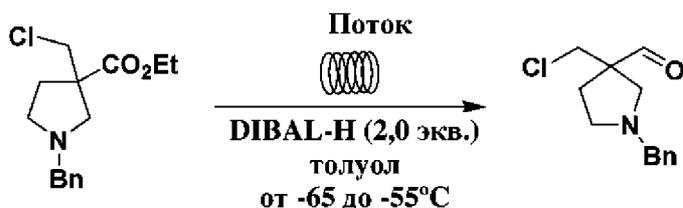
К раствору DIPEA (952 г, 1,1 экв.) в THF (6 л), который охлаждали до температуры от -35 до -25°C добавляли *n*-BuLi (2,33 кг, 2,5 М в гексане, 1,0 экв.) с поддержанием

25 температуры на уровне ниже -25°C. Полученную смесь выдерживали при температуре от -35 до -25°C в течение дополнительных 30 мин, затем охлаждали до температуры от -78 до -60°C. Добавляли раствор этил-1-бензилпирролидин-3-карбоксилата (2 кг, 1,0 экв.) в THF (2 л) при температуре от -78 до -60°C и перемешивали дополнительно в

течение 30 мин. Затем загружали хлорйодметан (1,81 кг, 1,2 экв.) при температуре от -78 до -60°C. Реакционную смесь выдерживали при температуре от -60 до -40°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли водный раствор лимонной кислоты (660 г в 6 л H₂O) при температуре от 0 до 10°C и полученную смесь выдерживали при температуре от 20 до 30°C дополнительно в течение 20 мин. После разделения слоев водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (6 л) и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (6 л), затем нагревали до температуры от 50 до 60°C. Щавелевую кислоту (2,22 кг) добавляли при температуре от 50 до 60°C. Полученную смесь перемешивали при температуре от 50 до 60°C в течение 3 ч, затем охлаждали до температуры от 20 до 30°C и выдерживали в течение ночи. Полученное твердое вещество фильтровали и отфильтрованный осадок промывали с помощью этилацетата (2 л). Влажный осадок добавляли к толуолу (4 л), H₂O (8 л) и K₃PO₄ (1,5 экв.) и полученную смесь выдерживали при температуре от 20 до 30°C в течение 20 мин. После разделения слоев водный слой экстрагировали с помощью толуола (2 л). Органические слои объединяли и промывали дважды с помощью воды (2 л). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением 4,2 кг необходимого соединения в виде раствора толуола (46 вес. % согласно результату анализа, выход согласно анализу равен 80%).

20 Получение промежуточного соединения 233

1-Бензил-3-(хлорметил)пирролидин-3-карбальдегид



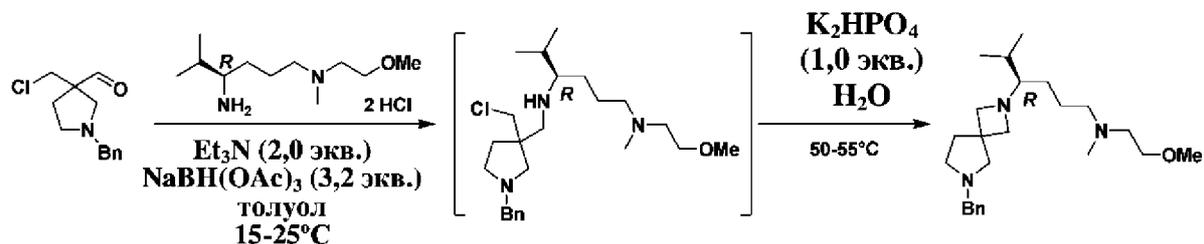
Реакцию проводили в подходящей для химии непрерывных потоков системе. Раствор этил-1-бензил-3-(хлорметил)пирролидин-3-карбоксилата (**промежуточного соединения 232**) (4,4 кг) в толуоле (26 л) нагнетали со скоростью 26,7 мл/мин и охлаждали до -60°C. После охлаждения его смешивали с охлажденным раствором DIBAL-H (28,1 моль) в толуоле при -60°C (28 л) со скоростью нагнетания 32,1 мл/мин. Смесь пропускали через трубчатый катушечный реактор из перфторалкокси (PFA) при -60°C (с суммарной скоростью потока 58,8 мл/мин и временем выдерживания 5 секунд). Полученную смесь смешивали с охлажденным MeOH (-60°C), который

нагнетали со скоростью 15,2 мл/мин. Данный смешанный раствор нагнетали в другой трубчатый катушечный реактор из PFA при -60°C (с суммарной скоростью потока 74 мл/мин и временем выдерживания 5 секунд). Полученную смесь собирали в приемник, который содержал 20 вес. % водн. раствор сегнетовой соли (20 об). Слои разделяли и органическую фазу дважды промывали с помощью воды (2 x 44 л). Органическую фазу объединяли с дополнительной загрузкой 3,0 кг, полученной аналогичным образом и концентрированной при пониженном давлении, с получением 20,8 кг раствора необходимого соединения (25,5 вес. % анализ с помощью HPLC, выход согласно результату анализа 85%) в толуоле, который применяли непосредственно без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, Хлороформ-d): δ 9,62 (s, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 5H), 3,83 - 3,57 (m, 4H), 2,96 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 2,80 - 2,55 (m, 3H), 2,17 (ddd, J = 13,9, 7,9, 6,1 Гц, 1H), 1,83 (ddd, J = 13,4, 7,8, 5,5 Гц, 1H).

15 Получение промежуточного соединения 234

(R)-4-(6-Бензил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметилгексан-1-амин

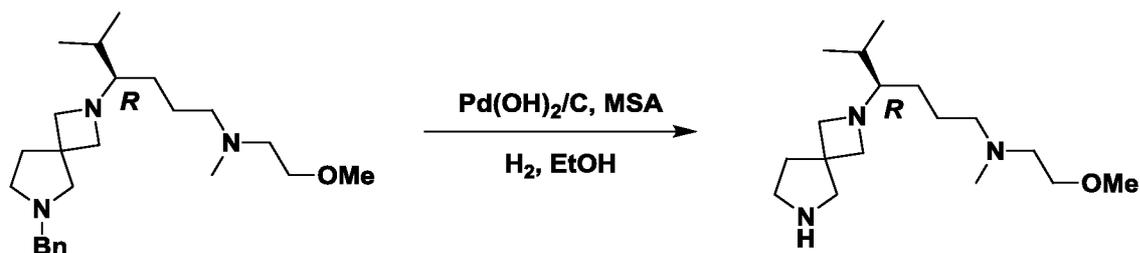


К раствору 1-бензил-3-(хлорметил)пирролидин-3-карбальдегида (**промежуточного соединения 233**) в толуоле (3,0 кг, 10 вес. %), разбавленному с помощью толуола (30 л) и дигидрохлорида (R)-N¹-(2-метоксиэтил)-N¹,5-диметилгексан-1,4-диамина (**промежуточного соединения 231**) (3,47 кг), добавляли триэтиламин (2,55 кг, 25,2 моль) при температуре от 20 до 30°C. Полученную смесь выдерживали в течение 2 ч при температуре от 20 до 30°C. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (9,0 кг) при температуре от 20 до 30°C, и смесь выдерживали в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры от 5 до 15°C и добавляли 25 вес. % водного раствора NaOH (25 л, ~16,75 экв.), поддерживая температуру на уровне ниже 35°C. Полученную смесь выдерживали при температуре от 20 до 30°C в течение 25 минут и слои разделяли. Органический слой промывали с помощью 15 вес. % водн. раствора NaCl (10 л) и слои снова разделяли и к органической фазе добавляли воду (18 л). Значение

pH водной фазы доводили до 6~7 с помощью 4 М водн. раствора HCl, поддерживая внутреннюю температуру на уровне ниже 35°C. Органическую фазу затем удаляли и водную фазу отделяли и повышали основность до pH 8~9 с помощью K₂HPO₄.
Полученную смесь нагревали до температуры от 50 до 55°C и выдерживали в течение 3
5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и объединяли с двумя дополнительными партиями (2,4 кг + 3,0 кг). Объединенные потоки промывали с помощью метил-*трет*-бутилового эфира три раза (3 x 40 л). К полученному водному слою добавляли дополнительно метил-*трет*-бутиловый эфир (83 л) и повышали основность водной фазы до pH 9~10 с использованием 8 вес. % водн.
10 раствора NaOH, поддерживая при этом температуру на уровне от 15 до 35°C. Водный слой отделяли и органический слой промывали водой три раза (3 x 30 л). Органический слой затем концентрировали при пониженном давлении до примерно 3 объемов и затем промывали с помощью метанола три раза (3 x 30 л) и концентрировали до сухого состояния с получением необходимого соединения (12,4 кг, выделенный выход 90%) в
15 виде светло-желтого масла, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки.

Получение промежуточного соединения 224

20 **(R)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметил-4-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)гексан-1-амин**

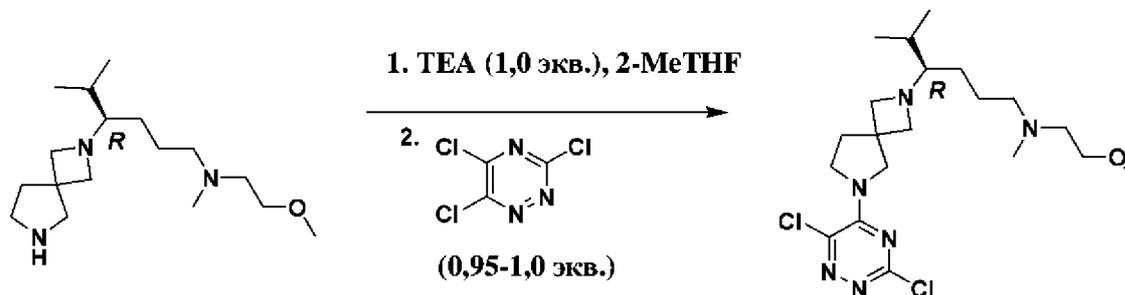


К гидроксиду палладия на угле (1,2 кг) в EtOH (1,47 кг), охлажденному до температуры от -5 до 5°C добавляли метансульфоновую кислоту (MSA) (11 кг), (R)-4-(6-бензил-2,6-
25 diazasпиро[3.4]октан-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметилгексан-1-амин
(**промежуточное соединение 234**) (10 кг) и EtOH (250 л). Смесь нагревали до температуры 35-45°C и перемешивали в атмосфере водорода (от 0,27 до 0,40 МПа) в течение 16-20 ч. Смесь фильтровали с помощью диатомовой земли (20 кг) и слой промывали с помощью EtOH (24 л). Фильтрат концентрировали при пониженном
30 давлении (< 40°C) до 2~3 об. и затем промывали дважды с помощью 2-МеTHF (73 кг и

47 кг) с получением 2~3 об. раствора. После разбавления с помощью 2-МеТНФ (65 кг) добавляли 10% водн. сульфат натрия (30кг) и смесь охлаждали до температуры от 0 до 10°C с последующим добавлением 16% водн. раствора NaOH (50 кг) для доведения pH до 13~14. Температуру доводили до значений от 15 до 25°C и перемешивали в течение 30-60 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали дважды с помощью 2-МеТНФ (47 кг x 2). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении (< 40°C) до 3~4 об. и добавляли 2-МеТНФ (950 г). После концентрирования при пониженном давлении (< 40°C) до 3~4 об. полученный раствор разбавляли с помощью 2-МеТНФ (30 кг), высушивали путем пропускания через 4-А молекулярные сита (25 кг) и промывали с помощью 2-МеТНФ (30 кг). Конечный раствор концентрировали с получением необходимого соединения (6,7 кг) в виде масла с результатом анализа чистоты 90,1%, с уточненным выходом 79%.

Получение промежуточного соединения 225

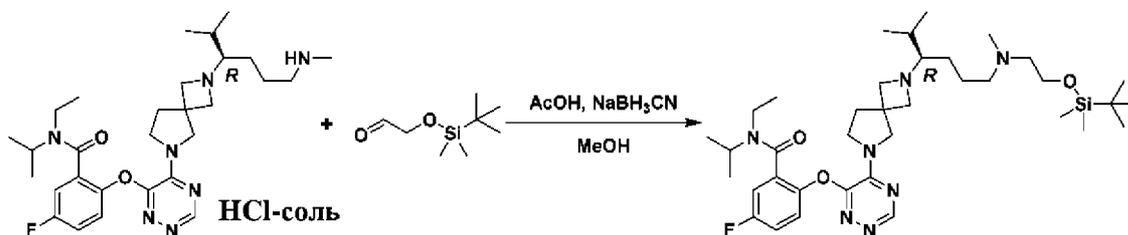
15 **(R)-4-(6-(3,6-Дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметилгексан-1-амин**



К (R)-N-(2-метоксиэтил)-N,5-диметил-4-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)гексан-1-амину (**промежуточное соединение 224**) (100 г) добавляли 2-МеТНФ (430 г) и ТЕА (68 г) и смесь охлаждали до температуры от -50 до -40°C. 3,5,6-Трихлор-1,2,4-триазин (62 г) добавляли к 2-МеТНФ (172 г) и смесь перемешивали в течение 1-3 ч. Полученную смесь нагревали до температуры от -20 до -10°C и добавляли 7% водный раствор NaHCO₃, смесь нагревали до температуры от 20 до 30°C и перемешивали в течение 30-60 мин. Водный слой удаляли и органический слой промывали с помощью 10% Na₂SO₄ (500 г). Органический слой высушивали путем пропускания через 4-Å молекулярные сита (220 г) и промывали с помощью 2-МеТНФ (180 г). Указанное в заголовке промежуточное соединение получали с выходом 90% в виде раствора с концентрацией 14,8 вес. % в 2-МеТНФ.

Получение промежуточного соединения 245

(R)-2-((5-(2-(6-((*tert*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



NaBH₃CN (23,2 мг, 0,37 ммоль) добавляли в раствор гидрохлорида (*R*)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (**соединения 19**) (100 мг, 0,18 ммоль), 2-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)ацетальдегида (71 мкл, 0,37 ммоль) и AcOH (11 мкл, 0,18 ммоль) в MeOH (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в воду, повышали основность с помощью водного раствора K₂CO₃ и добавляли DCM. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного вещества (152 мг), которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 4 г, подвижная фаза: 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (46 мг, 36% выход).

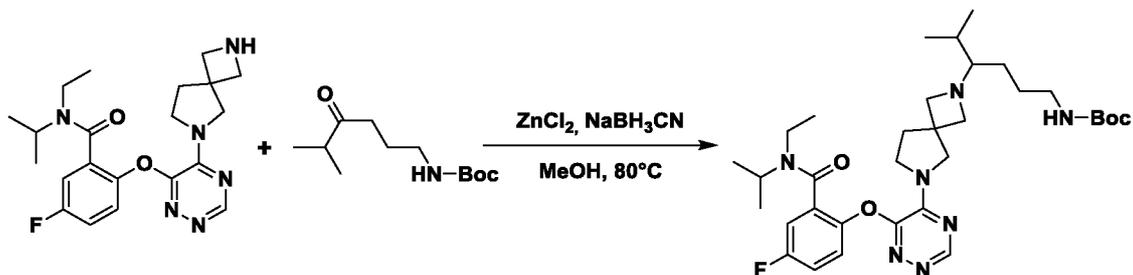
10

15

20 Получение соединений

Получение соединения 61

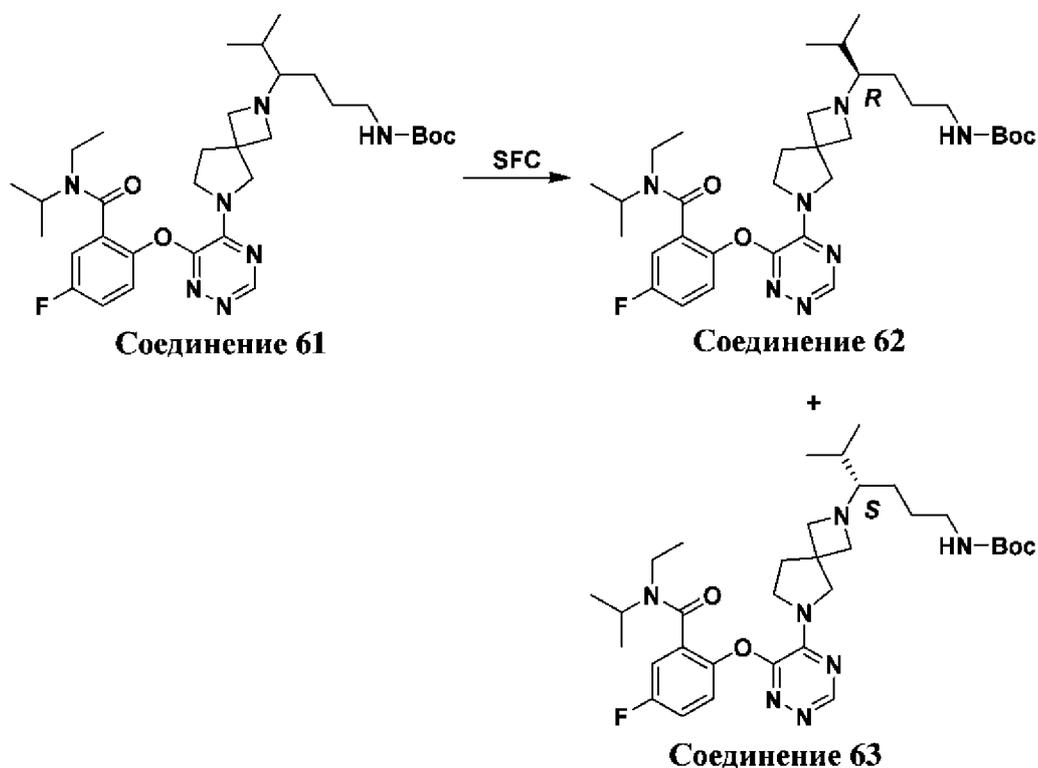
***tert*-Бутил-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат**



Смесь 2-((5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
изопропилбензамида (**промежуточного соединения 3**) (1,0 г, 2,4 ммоль), *трет*-бутил-
(5-метил-4-оксогексил)карбамата (**промежуточного соединения 1**) (830 мг, 3,62
5 ммоль) и ZnCl₂ (660 мг, 4,84 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали при 80°C в течение
0,5 ч. Затем добавляли NaBH₃CN (310 мг, 4,93 ммоль) и полученную смесь
перемешивали при 80°C в течение 6 ч. После охлаждения до к. т. смесь
концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,
который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием
Waters Xbridge Prep OBD (колонка: C18 150 x 40 мм, 10 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,05%
10 аммиак) от 45% до 75% об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (700
мг, выход 46%) в виде бесцветного масла.

Получение соединений 62 и 63:

трет-бутил-(*R*)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
15 триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат
трет-бутил-(*S*)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат



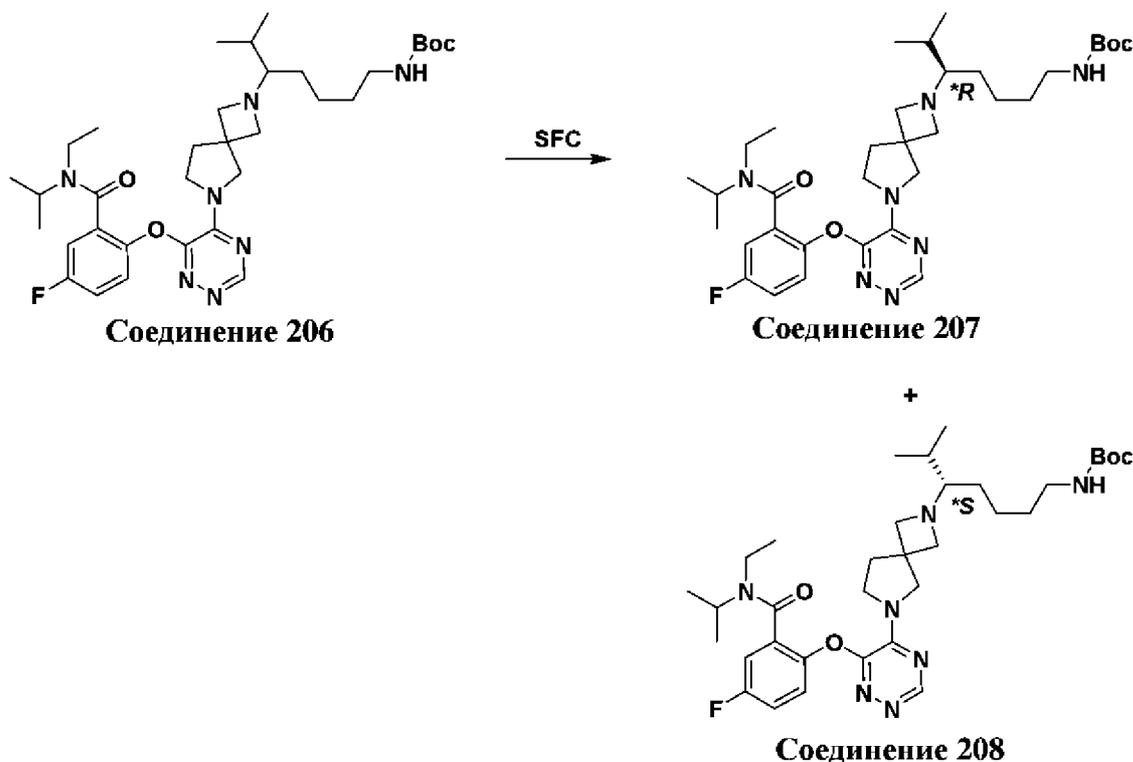
трет-Бутил-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-
20 ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат (**соединение 61**) (200 мг,

0,319 ммоль) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; изократическое элюирование: EtOH (содержащий 0,1% 25% аммиака): сверхкритический CO₂, 40%: 60% (об./об.)) с получением указанных в заголовке соединений (**соединения 62**) (85 мг, выход 42%) и (**соединения 63**) (80 мг, выход 40%), оба – в виде светло-желтого масла.

Соединения 207 и 208:

трет-бутил-(**R*)-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-метилгептил)карбамат

10 *трет*-бутил-(**S*)-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-метилгептил)карбамат



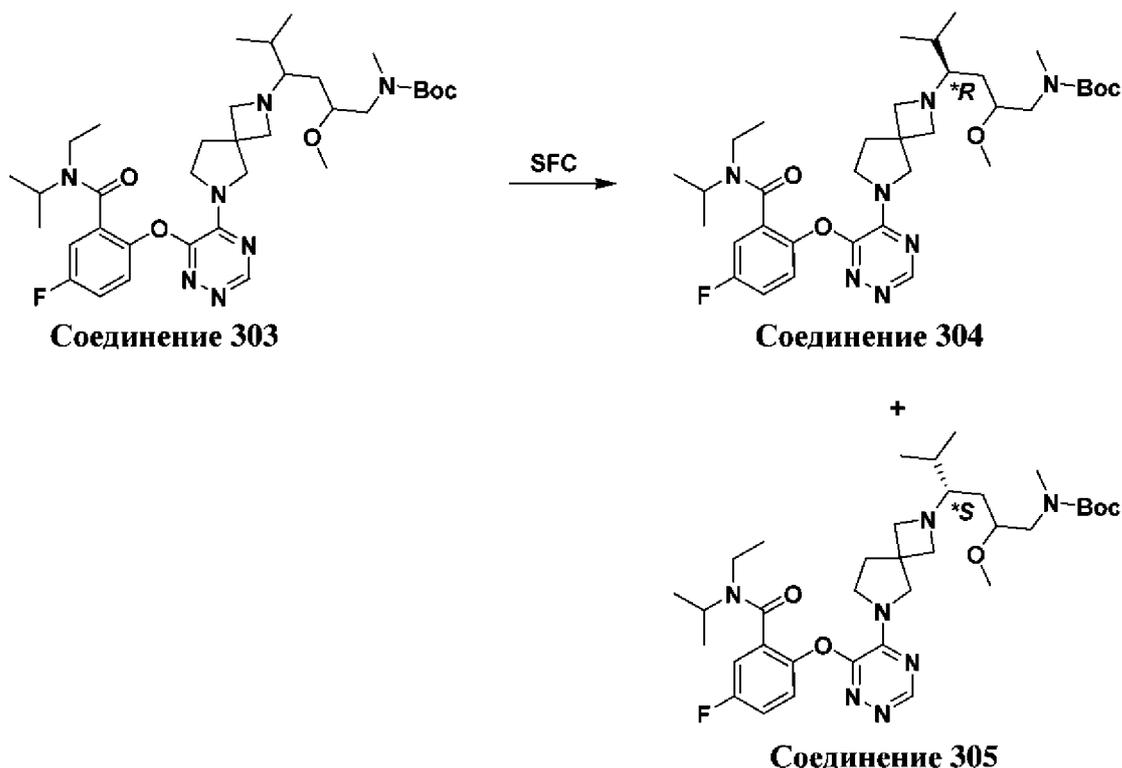
трет-Бутил-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-метилгептил)карбамат (**соединение 206**) (1,4 г)

15 очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В = 55:45 при 200 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений (**соединение 207**) (700 мг) и (**соединение 208**) (700 мг), оба – в виде белого твердого вещества.

Соединения 304 и 305:

трет-бутил-((4**R*))-4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат

5 *трет*-бутил-((4**S*))-4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат

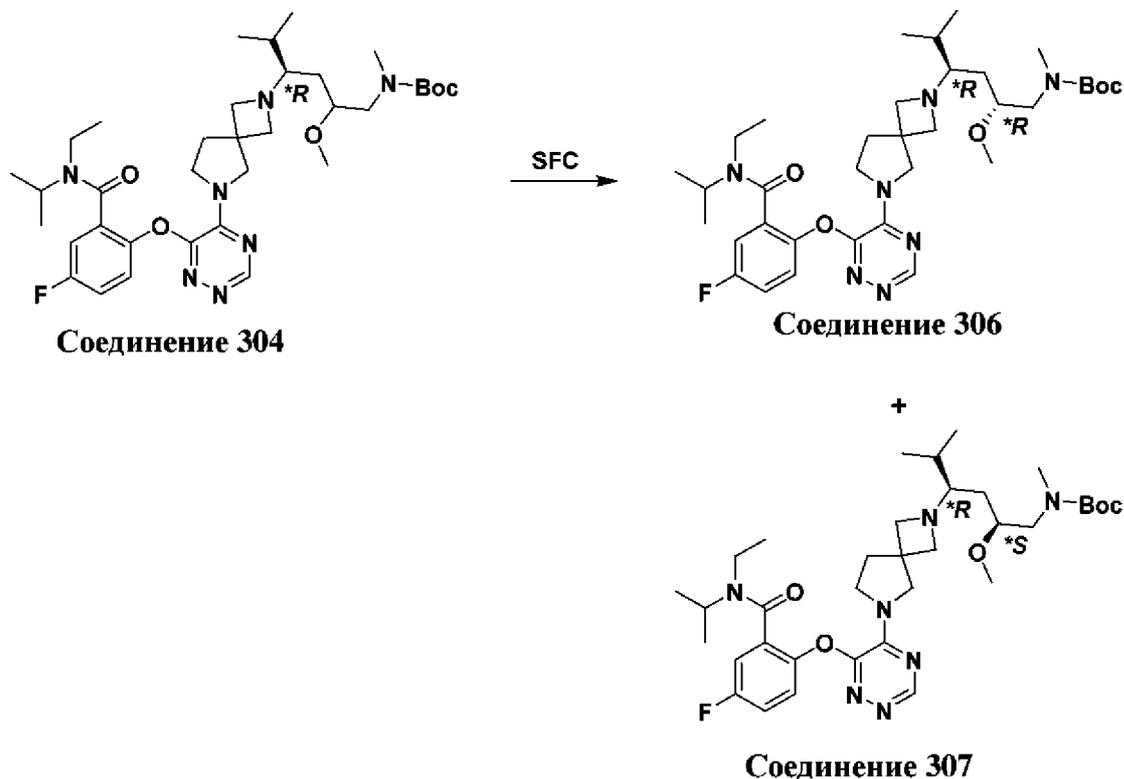


10 *трет*-Бутил-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат
(соединение 303) (250 мг) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL
CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический
CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В = 60:40; скорость потока: 80 мл/мин) с получением
указанных в заголовке соединений (соединение 304) (124 мг) и (соединение 305) (124
15 мг), оба – в виде бесцветного вязкого масла.

Соединения 306 и 307:

трет-бутил-((2**R*,4**R*)-4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат

5 *трет*-бутил-((2**S*,4**R*)-4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат

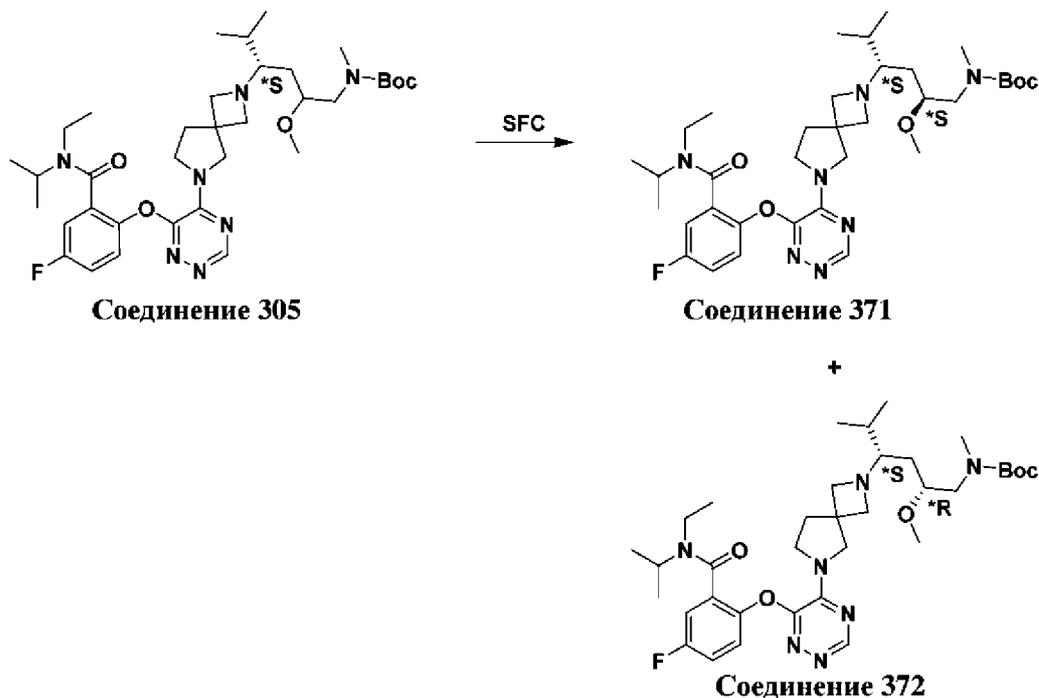


10 *трет*-Бутил-((4**R*)-4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-
метилгексил)(метил)карбамат (**соединение 304**) (120 мг) отделяли с помощью SFC с
использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная
фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В = 70:30 при 80 мл/мин) с
15 получением указанных в заголовке соединений: (**соединение 306**) (45 мг) и
(**соединение 307**) (46 мг), оба – в виде бесцветного вязкого масла.

Соединения 371 и 372:

трет-бутил-((2*S,4*S)-4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат

5 *трет*-бутил-((2*R,4*S)-4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат



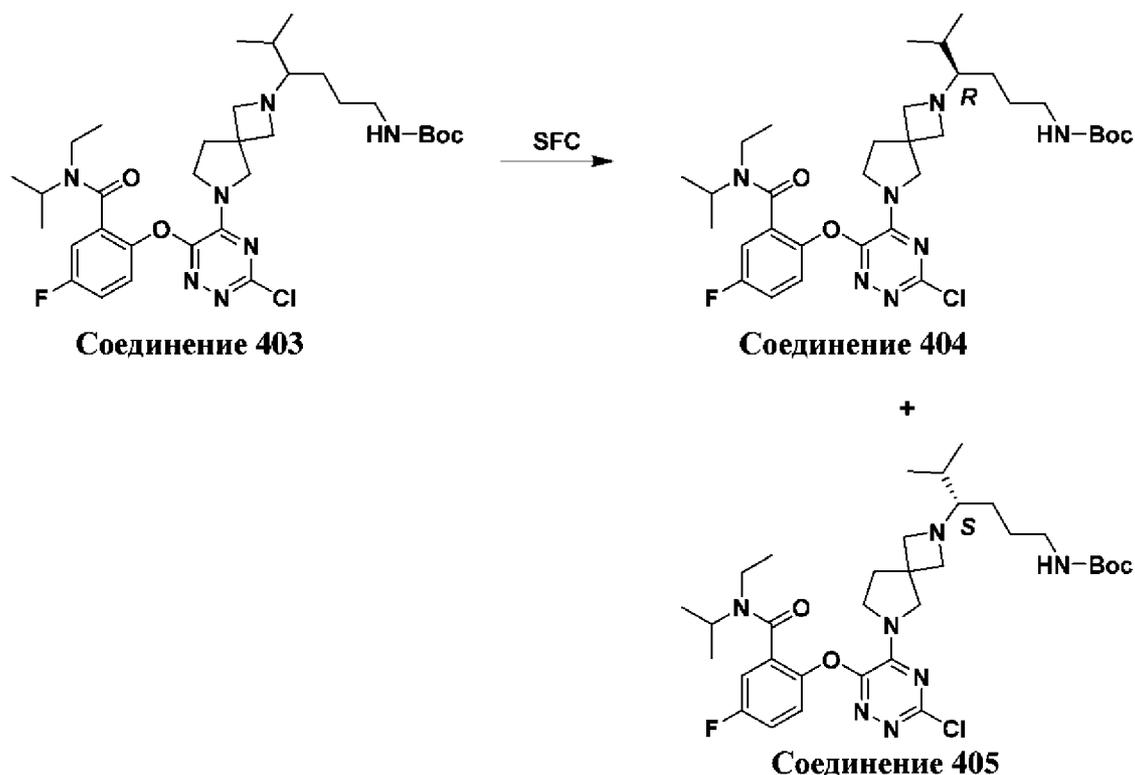
10 *трет*-Бутил-((4*S)-4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат (**соединение 305**) (120 мг) отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А:В = 60:40; скорость потока: 80 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений (**соединение 371**) (45 мг) и

15 (**соединение 372**) (46 мг), оба – в виде бесцветного вязкого масла.

Соединения 404 и 405:

трет-бутил-(*R*)-(4-(6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат

5 *трет*-бутил-(*S*)-(4-(6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат

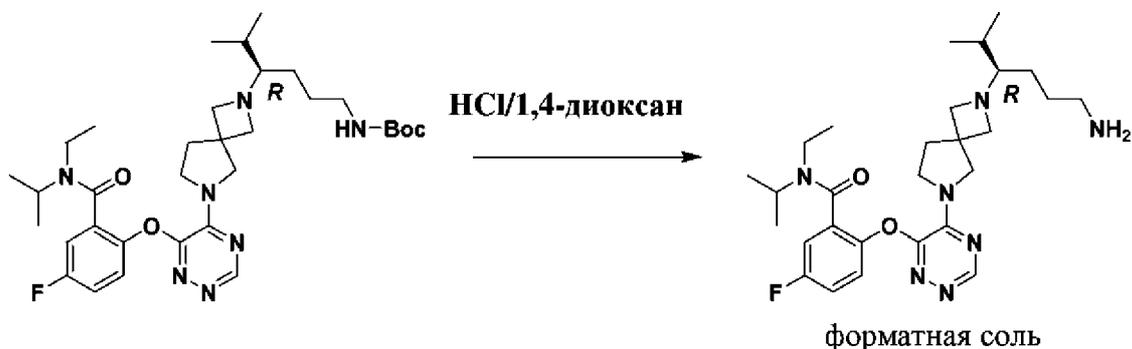


10 *трет*-Бутил-(4-(6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат (**соединение 403**) (19,5 г) отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В =55:45 при 80 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в сопле: 100 бар; температура сопла: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением указанных в заголовке соединений: (**соединение 404**) (8,00 г) и (**соединение 405**) (7,00 г), оба – в виде вязкого

15 масла.

Соединение 1

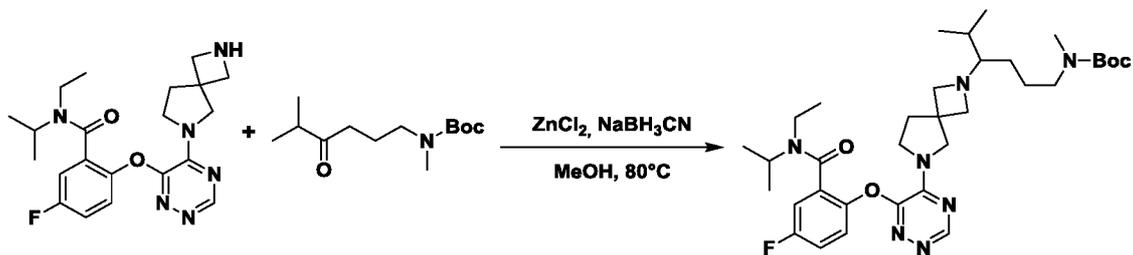
Формиат (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида



- 5 НСI/1,4-диоксан (0,5 мл, 2,0 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-(*R*)-(4-(6-(6-(2-этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамата (**соединение 62**) (85 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сначала остаток подвергали
- 10 нейтрализации с помощью аммиака (5 мл) и затем очищали посредством препаративной HPLC с использованием Welch Xtimate C18 (колонка: 150 x 25 мм, 5 мкм; элюент: АСN/H₂O (0,225% FА) от 1% до 31% (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (32 мг, выход 41%) в виде бесцветного масла.
- 15 ¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄): δ = 8,45-8,41 (m, 3H), 7,48-7,13 (m, 3H), 4,50-4,01 (m, 6H), 3,98-3,66 (m, 3H), 3,56-3,38 (m, 1H), 3,25-3,12 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,43-2,18 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 1H), 1,84-1,44 (m, 4H), 1,25-0,92 (m, 13H), 0,87-0,69 (m, 2H).
- 20 **LC-MS (ESI) (Способ 1):** R_t = 2,957 минуты, масса/заряд найденное значение 528,3 [M+H]⁺.
- SFC (способ 12):** R_t = 1,151 мин.

Получение соединения 60

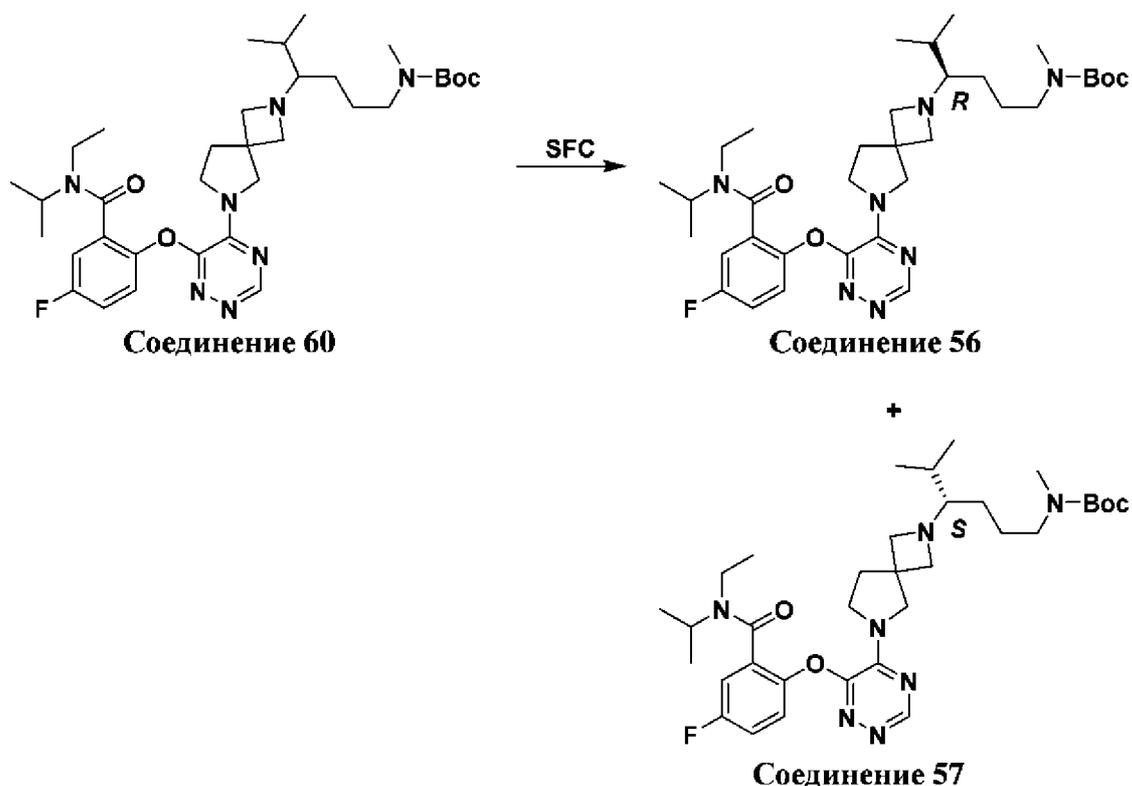
трет-Бутил-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат



- 5 К раствору 2-((5-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (**промежуточного соединения 3**) (600 мг, 1,45 ммоль) и *трет*-бутил-метил(5-метил-4-оксогексил)карбамата (**промежуточного соединения 9**) (330 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли ZnCl₂ (789 мг, 5,79 ммоль).
- Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Затем добавляли NaBH₃CN
- 10 (729 мг, 11,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи.
- После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который разбавляли с помощью DCM (50 мл), гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого
- 15 раствора (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC (DCM/MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 42% выход) в виде белого твердого вещества.

Соединения 56 и 57:

трет-бутил-(*R*)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
5 триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат
трет-бутил-(*S*)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-
5 триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат



трет-Бутил-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-
ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат (соединение 60)

(419 мг, 0,653 ммоль) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL

- 10 CHIRALPAK AD (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический
CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А:В = 80:20 при 60 мл/мин; температура колонки: 38°C;
давление в сопле: 100 бар; температура сопла: 60°C; температура испарителя: 20°C;
температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением указанных в
заголовке соединений (соединение 56) (146 мг, 34% выход) и (соединение 57) (149 мг,
15 36% выход), оба – в виде белого твердого вещества.

Соединение 19

Гидрохлорид (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



5

К раствору *трет*-бутил-(*R*)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамата (соединение 56) (130 мг, 0,203 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли HCl/1,4-диоксан (5 мл, 20,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч.

10

Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini-NX (колонка: 150 x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: вода (0,05% HCl), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, при условии градиента В/А от 0% В до 26% (от 0% В до 26% В)) с

15

получением указанного в заголовке соединения (105 мг, выход 84%) в виде бесцветного масла.

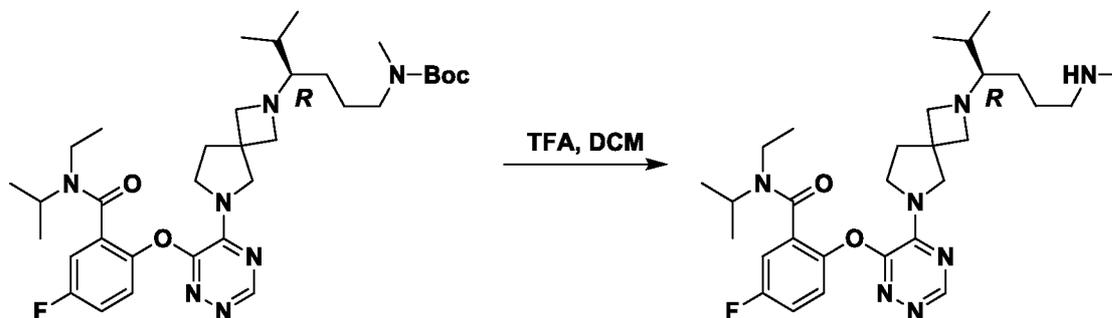
LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,939$ минуты, масса/заряд найденное значение 542,4 $[M+H]^+$.

SFC (способ 1): $R_t = 1,201$ мин.

20

Соединение 398

(R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



5 При 5°C TFA (0,51 мл, 6,7 ммоль) добавляли по каплям в раствор *трет*-бутил-(R)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамата (**соединение 56**) (287 мг, 0,45 ммоль) в DCM (7,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выпаривали до сухого состояния с получением неочищенной смеси

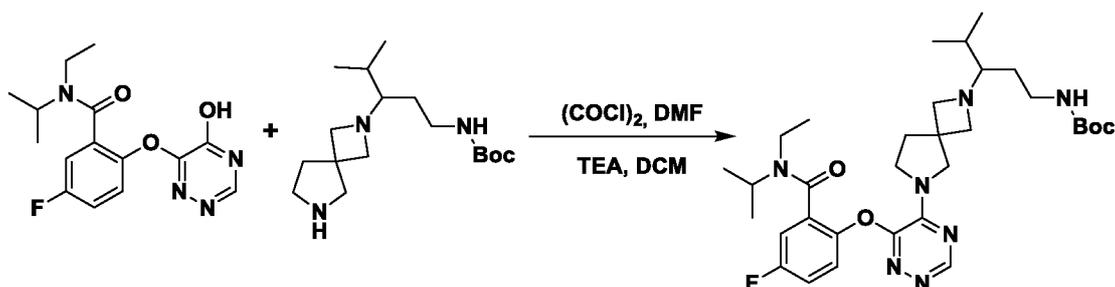
10 (540 мг), которую очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 12 г, подвижная фаза: градиент от 95% DCM, 5% MeOH (+ 10% NH₄OH) до 90% DCM, 10% MeOH (+ 10% NH₄OH)). Чистые фракции смешивали и концентрировали с получением

15 173 мг промежуточного соединения фракции, которые лиофилизировали с помощью ACN/H₂O (20/80, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, выход 70%).

LC-MS (ESI) (Способ 4): R_t = 2,08 минуты, масса/заряд найденное значение 542,6 [M+H]⁺.

20 **Соединение 51**

***трет*-Бутил-(3-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-4-метилпентил)карбамат**



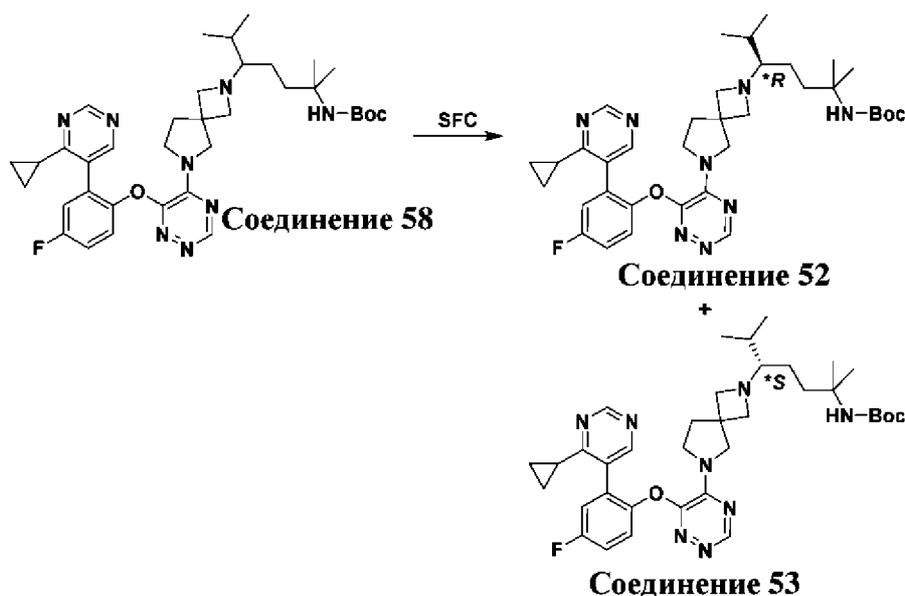
К раствору *N*-этил-5-фтор-2-((5-гидрокси-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида (**промежуточного соединения 25**) (0,100 г, 0,312 ммоль) в DCM (12 мл) добавляли оксалилхлорид (0,079 г, 0,624 ммоль) с последующим DMF (0,046 г, 0,624 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 ч.

5 Затем смесь добавляли в раствор гидрохлорида *трет*-бутил-(4-метил-3-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)пентил)карбамата (**промежуточного соединения 22**) (0,272 г, неочищенного) и TEA (0,158 г, 1,56 ммоль) в DCM (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между DCM (35 мл) и H₂O (35 мл), экстрагировали с помощью DCM (35 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью FCC (PE/EtOAc (0,5% аммиак) = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, чистота 89%, выход 46%) в виде бесцветного масла.

15 **Соединения 52 и 53:**

трет-бутил-(**R*)-(5-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамат

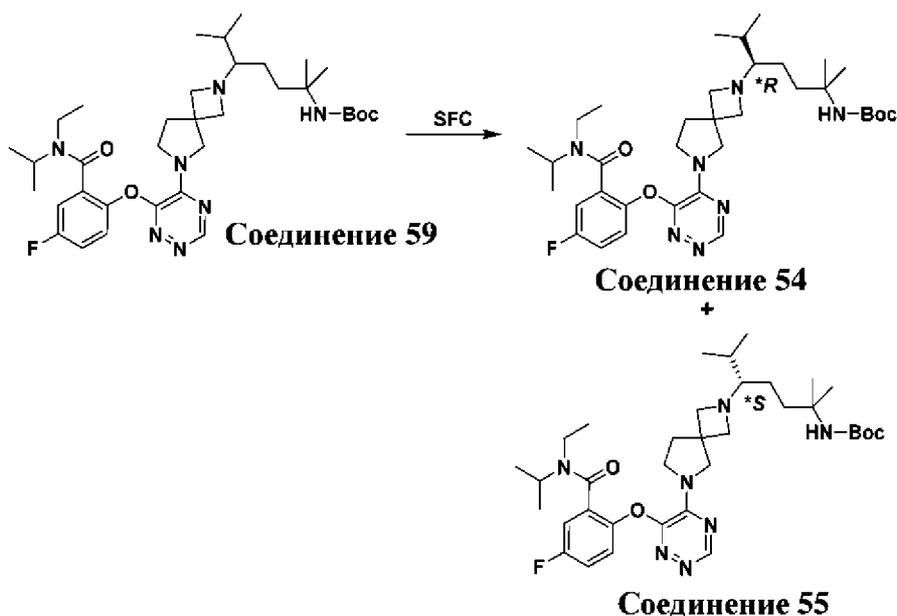
20 *трет*-бутил-(**S*)-(5-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамат



трет-Бутил-(5-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамат (**соединение 58**) (150 мг, 0,227 ммоль) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK AD-H (колонка: 250 x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А: В = 4:1 при 60 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений: **соединения 52** (47 мг, чистота 96,3%, выход 30,2%) и **соединения 53** (56 мг, чистота 97,7%, выход 36,5%) оба – в виде белых твердых веществ.

10 **Соединения 54 и 55:**

трет-бутил-(**R*)-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамат
трет-бутил-(**S*)-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамат

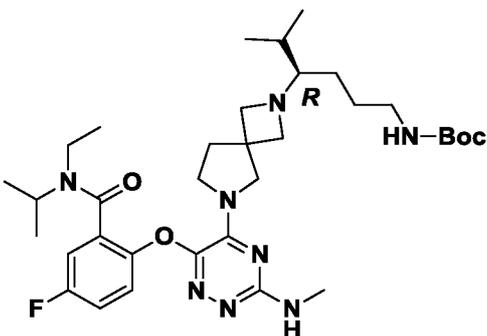


15 *трет*-Бутил-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамат (**соединение 59**) (1,70 г, 2,59 ммоль) отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x 50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH
20 (0,1% аммиак), А: В = 3:2 при 150 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений: **соединения 54** (700 мг, чистота 90%, выход 37%) и **соединения 55** (700 мг, чистота: чистота 96%, выход 40%), оба – в виде белого твердого вещества.

Соединение 408

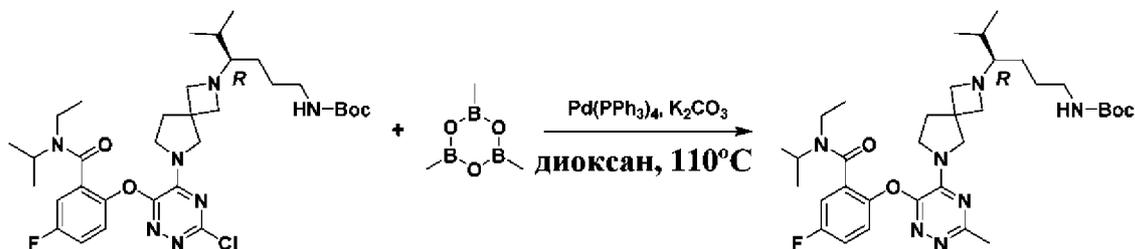
трет-Бутил-*(R)*-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-3-(метиламино)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат

5 Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, как описано выше для соединения 395

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
408		соединение 404	метанамин в EtOH (33%), 90°C, 1 ч

Соединение 412

10 *трет*-Бутил-*(R)*-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-3-метил-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат



К смеси *трет*-бутил-*(R)*-(4-(6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамата (**соединения 404**) (50,0 мг, 0,076 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (76,0 мг, 0,303 ммоль, 50% в THF) и K₂CO₃ (21,0 мг, 0,152 ммоль) в безводном диоксане (1 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (8,7 мг, 0,008 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью H₂O (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством

15

20

препаративной TLC (DCM/MeOH = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, 59,7% выход) в виде желтого твердого вещества.

Соединения 2, 3, 20, 30, 31, 37, 38, 26, 80, 209, 210, 218, 220, 221, 308, 309, 317, 328,
5 359, 373, 374, 409, 413

формиат (*S*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-
1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

формиат 2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-
1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

10 гидрохлорид (*S*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-
(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
ил)окси)бензамида

(**R*)-2-((5-(2-(6-амино-2,6-диметилгептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-
1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

15 (**S*)-2-((5-(2-(6-амино-2,6-диметилгептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-
1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

(**R*)-5-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-
ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-амин

20 (**S*)-5-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-
ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-амин

2-((5-(2-(1-амино-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

N-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((4-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамид

25 формиат (**R*)-2-((5-(2-(7-амино-2-метилгептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-
ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

(**S*)-2-((5-(2-(7-амино-2-метилгептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

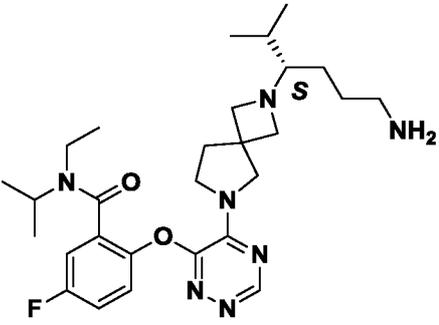
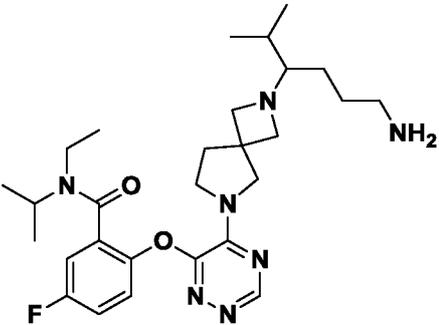
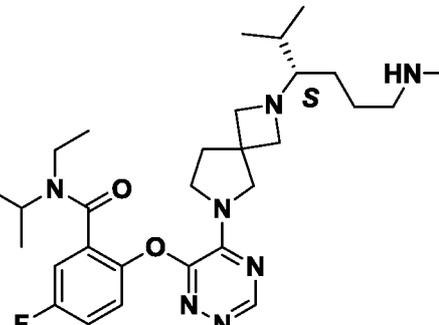
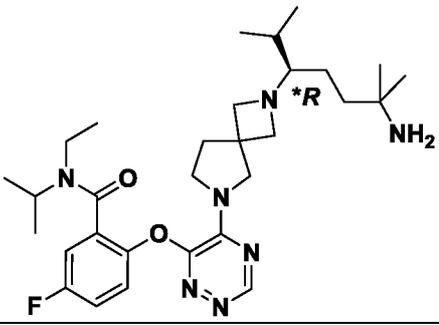
30 (**R*)-2-((5-(2-(1-амино-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

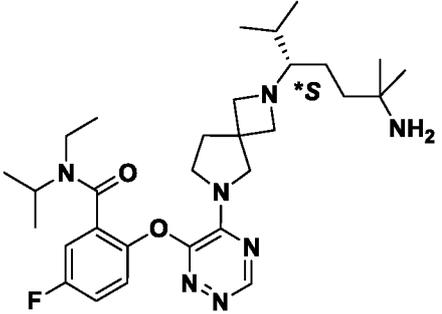
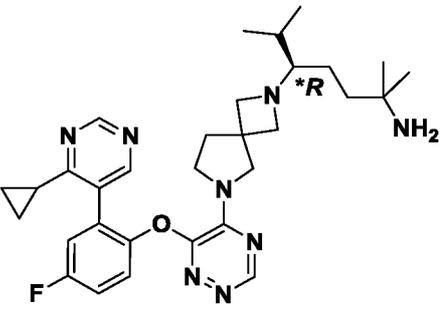
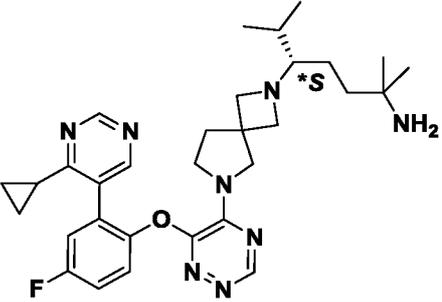
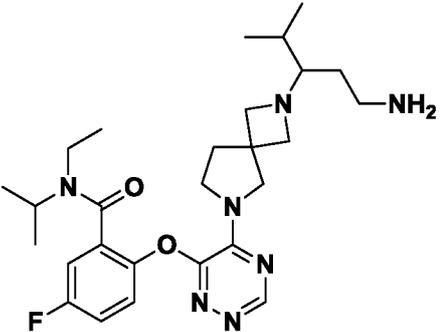
гидрохлорид (**R*)-2-((5-(2-(1-амино-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-
6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

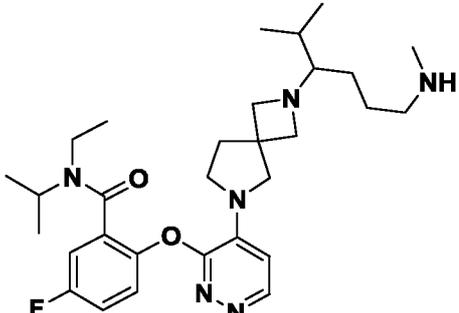
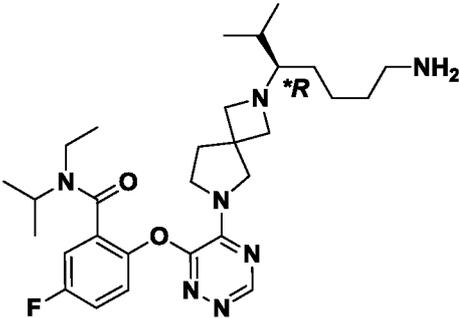
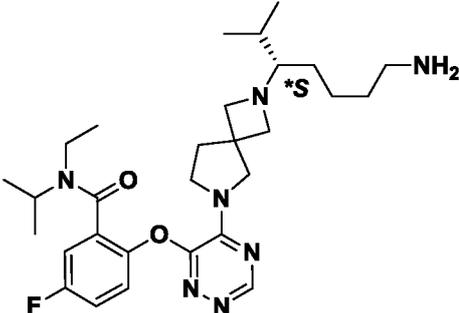
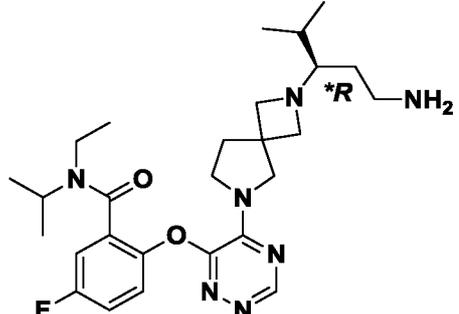
гидрохлорид (**S*)-2-((5-(2-(1-амино-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-
6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

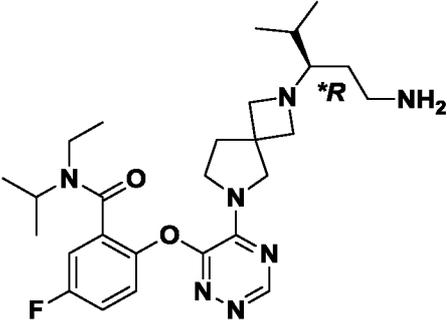
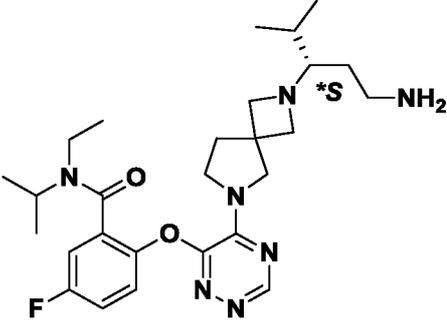
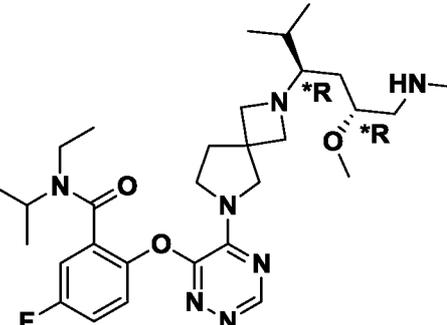
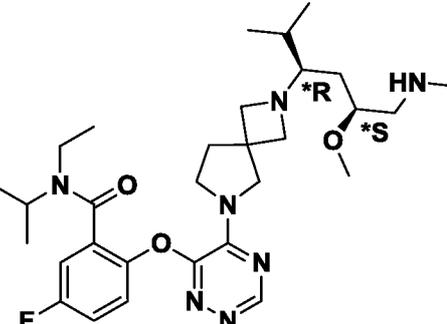
- гидрохлорид *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3**R*,5**R*)-5-метокси-2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 5 гидрохлорид *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3**R*,5**S*)-5-метокси-2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- гидрохлорид *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(5-гидрокси-2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 10 гидрохлорид *N*-этил-2-((5-(2-(6-(этиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- гидрохлорид 5-фтор-2-((5-(2-(5-гидрокси-2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N,N*-диизопропилбензамида
- 15 гидрохлорид *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3**S*,5**S*)-5-метокси-2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- гидрохлорид *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3**S*,5**R*)-5-метокси-2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 20 гидрохлорид (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-3-(метиламино)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 25 формиат (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-3-метил-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

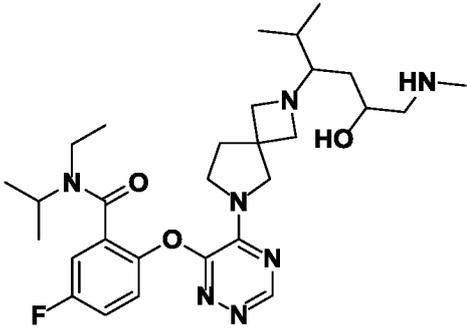
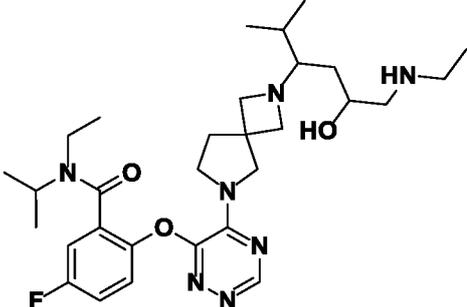
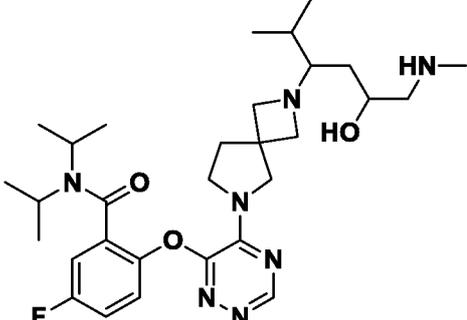
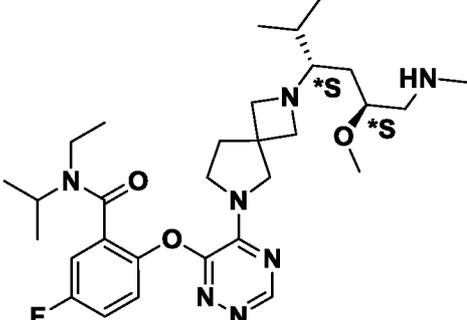
Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединений 1 и 19

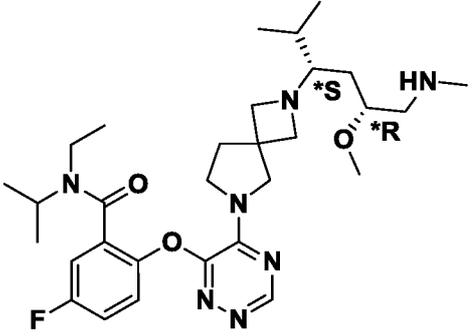
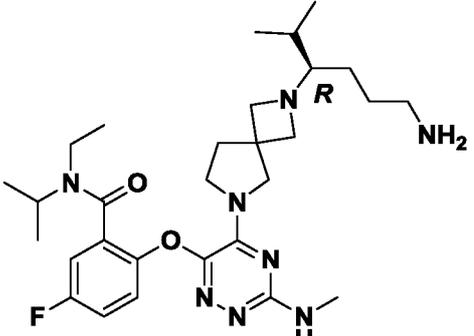
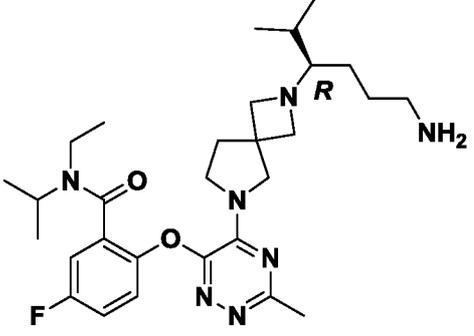
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
2	 <p>форматная соль</p>	Соединение 63	HCl 1,4-диоксан	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,028$ минуты, масса/заряд найденное значение 528,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 12): $R_t = 1,502$ мин.</p>
3	 <p>форматная соль</p>	Соединение 61	HCl 1,4-диоксан	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,977$ минуты, масса/заряд найденное значение 528,4 $[M+H]^+$.</p>
20	 <p>HCl-соль</p>	Соединение 57	HCl 1,4-диоксан	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,890$ минуты, масса/заряд найденное значение 542,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 1): $R_t = 1,697$ мин.</p>
30		Соединение 54	TFA DCM	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,931$ минуты, масса/заряд найденное значение 556,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 2): $R_t = 4,431$ мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
31		Соединение 55	TFA DCM	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,897$ минуты, масса/заряд найденное значение $556,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 2): $R_t = 4,997$ мин.</p>
37		Соединение 52	TFA DCM	<p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4): δ 8,88 (brs, 1H), 8,46-8,36 (m, 2H), 7,58-7,45 (m, 1H), 7,44-7,26 (m, 2H), 4,07-3,52 (m, 4H), 3,31-3,11 (m, 4H), 2,24-2,02 (m, 3H), 1,99-1,78 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 3H), 1,37-1,20 (m, 2H), 1,14-1,06 (m, 8H), 0,99-0,83 (m, 7H).</p> <p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,21$ минуты, масса/заряд найденное значение $561,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 3): $R_t = 5,566$ мин.</p>
38		Соединение 53	TFA DCM	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,26$ минуты, масса/заряд найденное значение $561,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 3): $R_t = 5,929$ мин.</p>
26		Соединение 51	TFA DCM	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,98$ минуты, масса/заряд найденное значение $514,4 [M+H]^+$.</p>

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
80		Соединение 79	TFA DCM	
209	 <p>формиатная соль</p>	Соединение 207	HCl 1,4-диоксан	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,950 минуты, масса/заряд найденное значение 542,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (Способ 18): R_t = 2,021 мин.</p>
210		Соединение 208	HCl 1,4-диоксан	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,919 минуты, масса/заряд найденное значение 542,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (Способ 18): R_t = 2,201 мин.</p>
218		Соединение 216	TFA DCM	

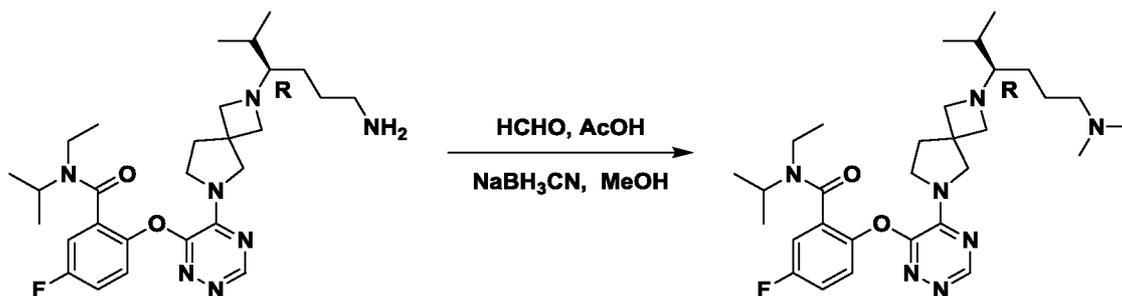
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
220	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 216	HCl 1,4-диоксан	
221	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 217	HCl 1,4-диоксан	
308	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 306	HCl/1,4-диоксан, MeOH	
309	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 307	HCl/1,4-диоксан, MeOH	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
317	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 316	HCl/1,4-диоксан, MeOH	
328	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 327	HCl/1,4-диоксан, MeOH	
359	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 358	HCl/1,4-диоксан, MeOH	
373	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 371	HCl/1,4-диоксан, MeOH	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
374	 <p>HCl-соль</p>	Соединение 372	HCl/1,4-диоксан, MeOH	
409	 <p>HCl-соль</p>	Соединение 408	HCl/1,4-диоксан, ACN	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,94$ минуты, масса/заряд найденное значение $557,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 13): $R_t = 2,75$ мин.</p>
413	 <p>форматная соль</p>	Соединение 412	HCl/1,4-диоксан, MeOH	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,885$ минуты, масса/заряд найденное значение $542,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 13): $R_t = 2,347$ мин.</p>

Соединение 4

(*R*)-2-((5-(2-(6-(Диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид



К смеси гидрохлорида (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
изопропилбензамида (**соединения 65**) (180 мг, неочищенного), формальдегида (0,085
мл, 1,1 ммоль) и AcOH (0,043 мл, 0,76 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₃CN
5 (72,0 мг, 1,14 ммоль), полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь
фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной HPLC с использованием
Welch Xtimate (колонка: C18 150 x 30 мм, 5 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,225% FA) от 5%
до 25%, об./об.) и необходимые фракции собирали и лиофилизировали. Полученное
10 твердое вещество дополнительно подвергали нейтрализации с помощью 25% аммиака
(15 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 2). Объединенные органические
слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при
пониженном давлении с получением остатка, который дополнительно растворяли в
ACN/воде и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (37,65
мг) в виде желтого твердого вещества.

15 **LC-MS (ESI) (Способ 1):** R_t = 2,95 минуты, масса/заряд найденное значение 556,3
[M+H]⁺.

SFC (способ 4): R_t = 1,772 мин.

Соединения 5, 32, 33, 74, 81, 101, 211, 212, 222, 224, 231, 410:

20 **формиат (*S*)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
изопропилбензамида**

(R*)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2,6-диметилгептан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-
6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид**

25 **(**S*)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2,6-диметилгептан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-
6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид**

**2-((4-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
ил)пиридазин-3-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид**

30 **2-((4-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
ил)пиридазин-3-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид**

**2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-
1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид**

(R*)-2-((5-(2-(7-(диметиламино)-2-метилгептан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид**

(*S)-2-((5-(2-(7-(диметиламино)-2-метилгептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

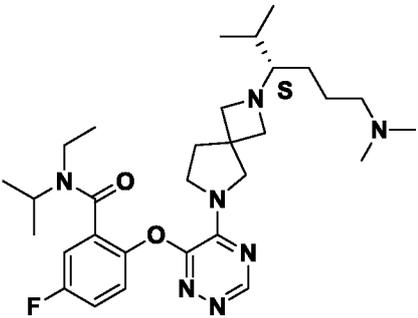
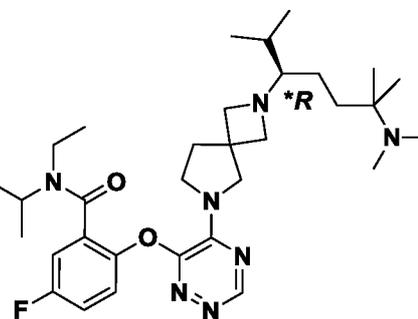
(*R)-2-((5-(2-(1-(диметиламино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

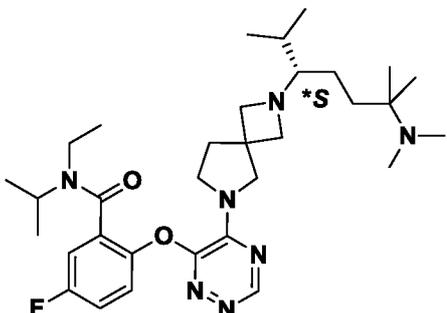
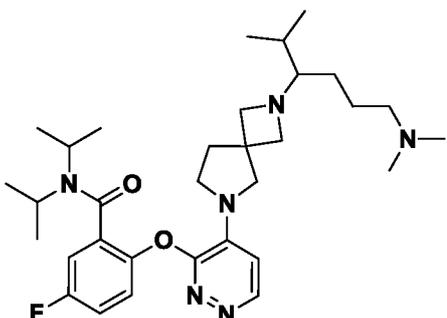
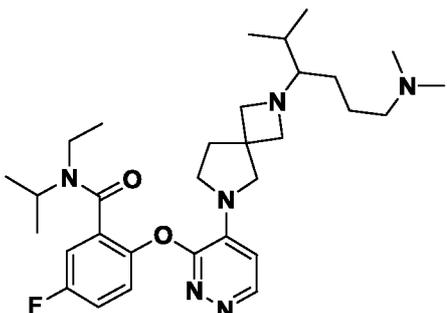
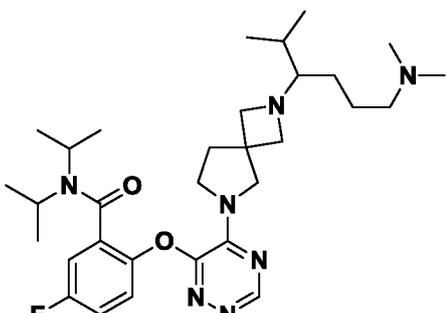
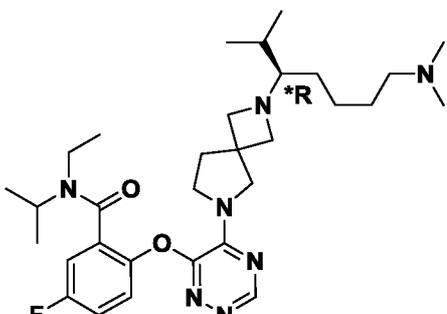
5 (*S)-2-((5-(2-(1-(диметиламино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

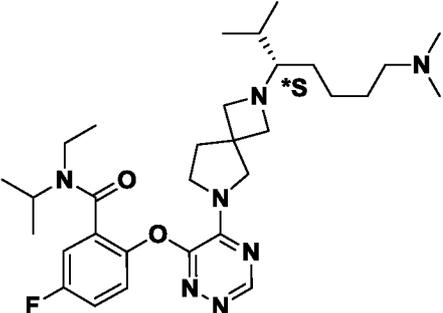
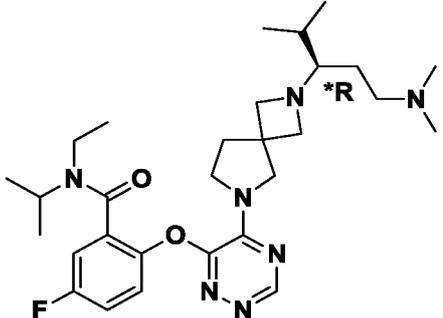
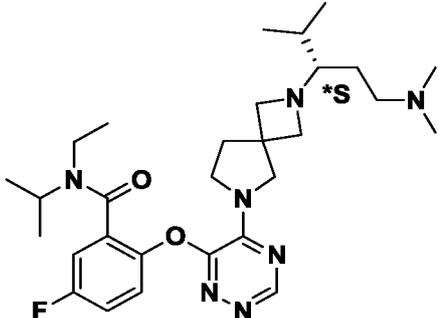
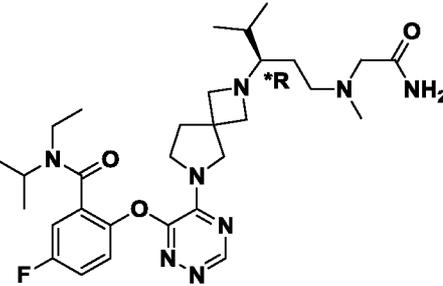
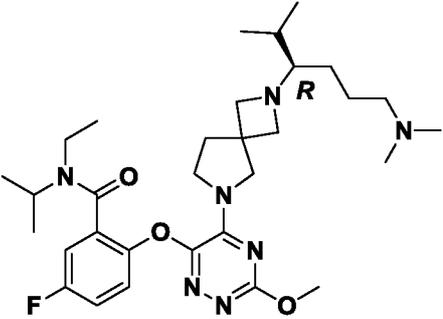
(*R)-2-((5-(2-(1-((2-амино-2-оксоэтил)(метил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

10 формиат (R)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-3-метокси-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида

Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 4

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
5	 <p>формиатная соль</p>	Соединение 66	<p>LC-MS (Способ 1): R_t = 2,977 минуты, масса/заряд найденное значение 556,4 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (Способ 4): R_t = 1,402 мин.</p>
32		Соединение 30	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,043 минуты, масса/заряд найденное значение 584,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (Способ 2): R_t = 4,431 мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
33		Соединение 31	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,008$ минуты, масса/заряд найденное значение 584,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 2): $R_t = 4,997$ мин.</p>
74		Соединение 73	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,933$ минуты, масса/заряд найденное значение 569,4 $[M+H]^+$.</p>
81		Соединение 80	
101		Соединение 97	
211		Соединение 209	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,946$ минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 8): $R_t = 2,243$ мин.</p>

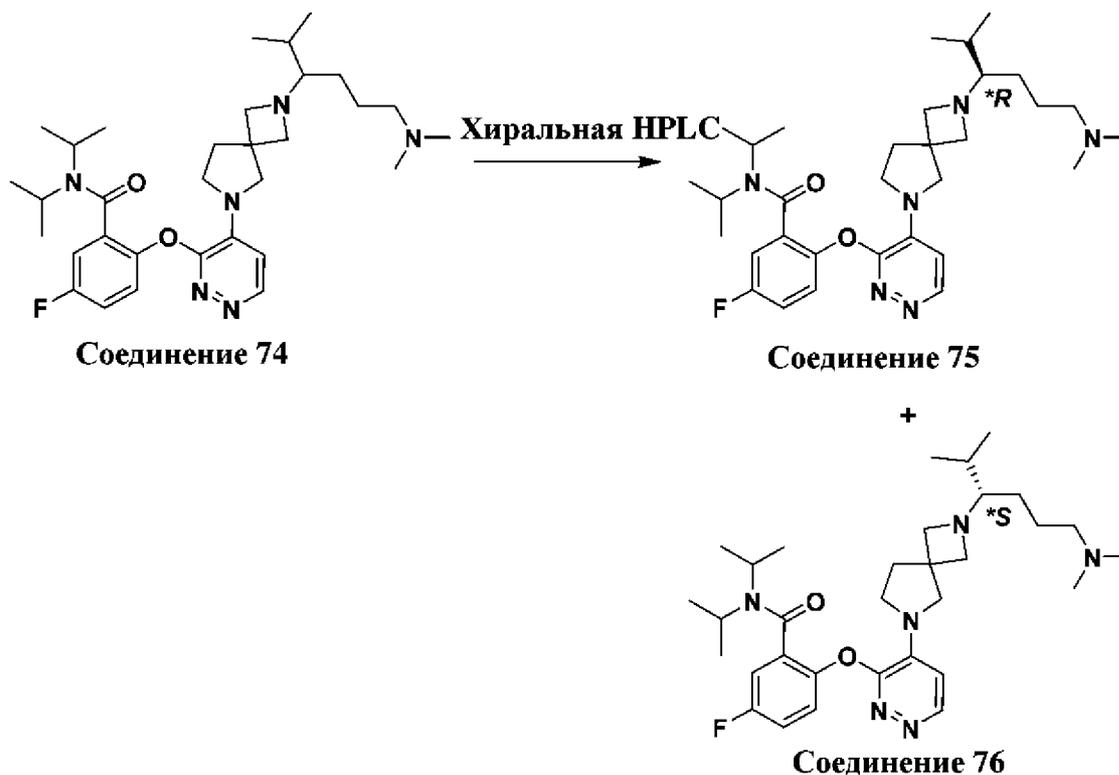
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
212		Соединение 210	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,021$ минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 8): $R_t = 2,431$ мин.</p>
222		Соединение 220	
224		Соединение 221	
231		Соединение 230	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,858$ минуты, масса/заряд найденное значение 585,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 6): $R_t = 1,454$ мин.</p>
410	 <p>форматная соль</p>	Соединение 407	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,066$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 14): $R_t = 2,582$ мин.</p>

Соединения 75, 76:

(*R)-2-((4-(2-(6-(Диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

(*S)-2-((4-(2-(6-(Диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

5



2-((4-(2-(6-(Диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид (соединение 74) (600 мг) отделяли с помощью хиральной HPLC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: гептан, В: EtOH, А:В от 20% до 70% (об./об.); скорость потока: 25 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений: соединения 75 (92 мг, 15%) и соединения 76 (84 мг) в виде белых твердых веществ.

Соединение 75

LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,915$ минуты, масса/заряд найденное значение 569,3 $[M+H]^+$.

15

Хиральная HPLC (способ 4): $R_t = 4,842$ мин.

Соединение 76

LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,924$ минуты, масса/заряд найденное значение 569,3 $[M+H]^+$.

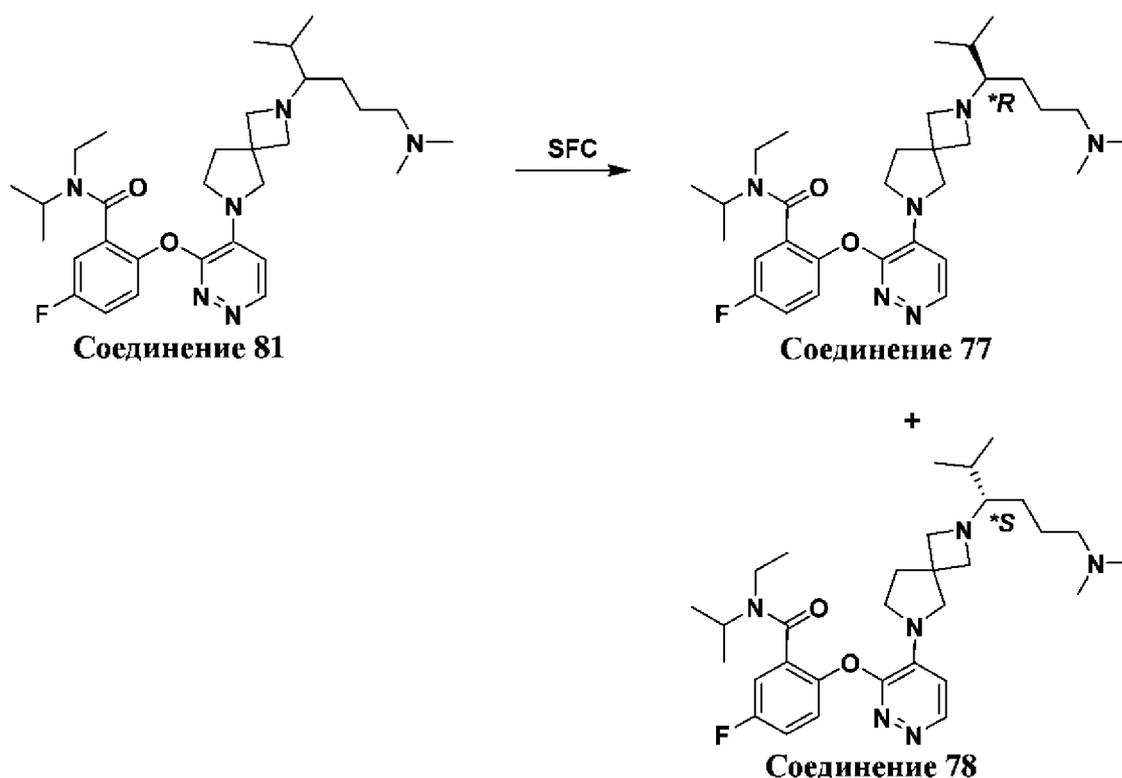
20

Хиральная HPLC (способ 4): $R_t = 6,200$ мин.

Соединения 77, 78:

(*R)-2-((4-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

5 (*S)-2-((4-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



2-((4-(2-(6-(Диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (соединение 81) (31,0 мг) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IE (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; элюент: 100% MeOH (0,1% аммиак); скорость потока: 25 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений: соединения 77 (4,2 мг) и соединения 78 (1,3 мг) в виде белого твердого вещества.

Соединение 77

15 LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 5,039$ минуты, масса/заряд найденное значение 555,3 $[M+H]^+$.

Хиральная HPLC (способ 2): $R_t = 7,719$ мин

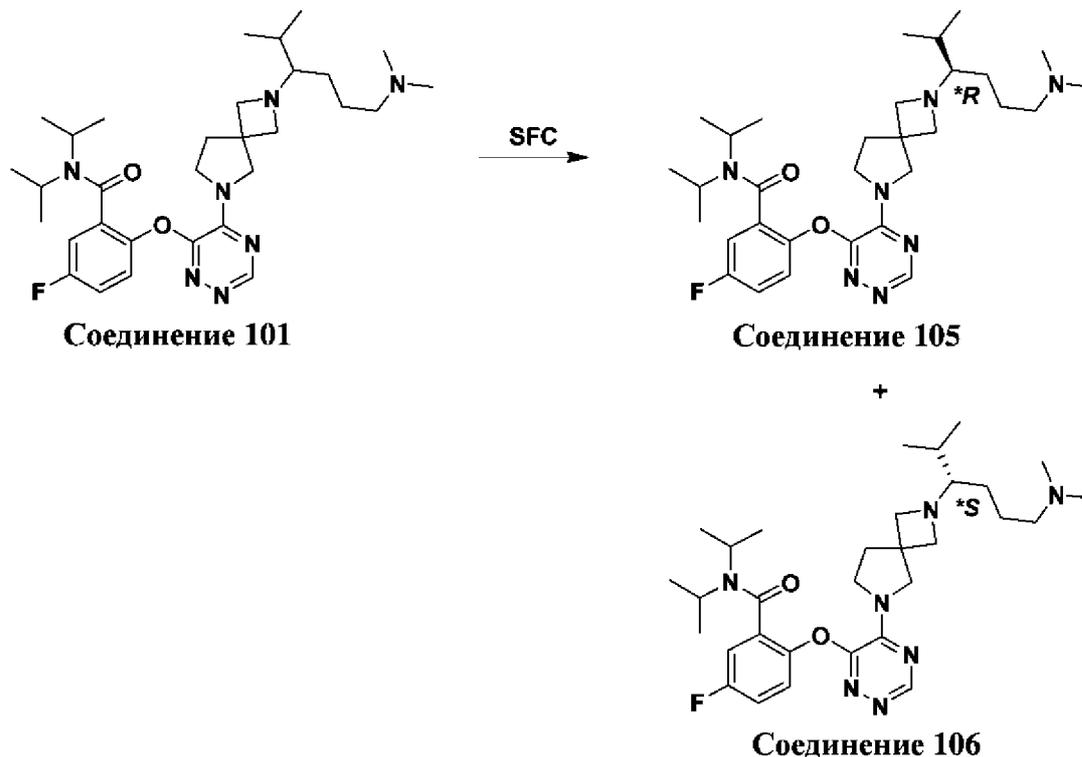
Соединение 78

20 LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,870$ минуты, масса/заряд найденное значение 555,3 $[M+H]^+$.

Хиральная HPLC (способ 2): $R_t = 8,754$ мин

Соединения 105, 106

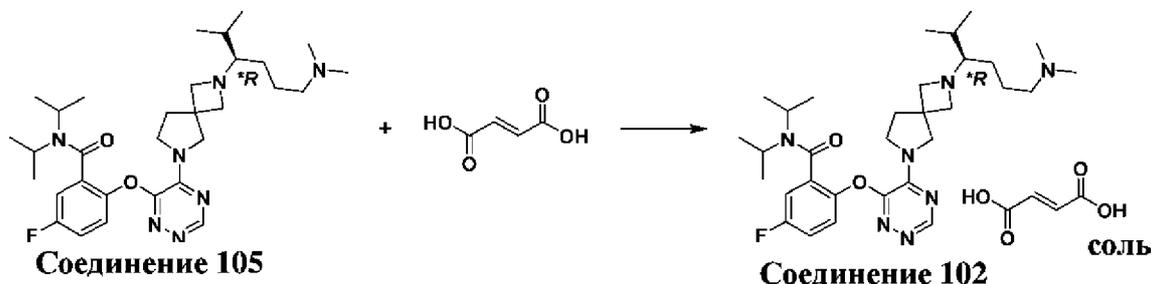
- 5 (**R*)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- (**S*)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид



10 2-((5-(2-(6-(Диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид (**соединение 101**) (1,5 г)
получали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x
50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак),
А:В = 55:45 при 200 мл/мин; температура колонки: 38; давление сопла: 100 бар;
15 температура сопла: 60; температура испарителя: 20; температура триммера: 25; длина
волны: 220 нм) с получением указанных в заголовке соединений **соединения 105** (600
мг, 40,0% выход) и **соединения 106** (600 мг, 40,0% выход) в виде белых твердых
веществ.

Соединение 102

**Фумарат (*R)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамида**



К раствору (*R)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамида (**соединения 105**) (300 мг, 0,527 ммоль) в АСN (12 мл) и воде (4
мл) добавляли фумаровую кислоту (123 мг, 1,06 ммоль). После образования
10 прозрачного раствора смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный
осадок добавляли к смеси АСN (3 мл) и воды (10 мл). Смесь лиофилизировали до
сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (422 мг) в виде
белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ = 8,50 (s, 1H), 7,50-7,15 (m, 3H), 6,72 (s, 4H), 4,51-
15 3,89 (m, 7H), 3,86-3,69 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,25-3,07 (m, 3H), 2,88 (s, 6H), 2,50-
2,20 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,75-1,57 (m, 2H), 1,51 (d, J=6,8 Гц,
3H), 1,37-1,14 (m, 6H), 1,11-0,97 (m, 6H), 0,78 (d, J=6,0 Гц, 3H).

LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,08 минуты, масса/заряд найденное значение 570,3
[M+H]⁺.

20 SFC (способ 4): R_t = 1,284 мин.

Соединения 103, 112, 114, 122, 123, 127, 128, 132, 133, 135, 137, 140, 142, 145, 146, 148,
150, 152, 154, 157, 159, 161, 165, 167, 170, 172, 176, 177, 179, 181, 184, 185, 188, 189, 191,
193, 195, 197, 199, 201, 203, 205, 219, 223, 225, 227, 233, 240, 241, 242, 243, 245, 256, 265,
25 266, 268, 270, 278, 280, 283, 259, 104, 229, 300, 302, 314, 315, 323, 324, 325, 326, 334, 335,
336, 337, 342, 343, 346, 352, 353, 356, 357, 365, 366, 369, 370, 377, 378, 382, 386, 387, 391,
392, 394, 397:

- фумарат (*S)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамида
- 5 фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-((R)-6-((R)-1-метоксипропан-2-
ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
ил)окси)бензамида
- фумарат (R)-2-((5-(2-(6-((3,3-дифторпропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- 10 фумарат (*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-(изопропил(метил)амино)-2-
метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
ил)окси)бензамида
- фумарат (*S)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-(изопропил(метил)амино)-2-
метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
15 ил)окси)бензамида
- фумарат (*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-
(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
ил)окси)бензамида
- фумарат (*S)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-
20 (метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
ил)окси)бензамида
- фумарат (*R)-N-этил-2-((5-(2-(6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- 25 фумарат (*S)-N-этил-2-((5-(2-(6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- фумарат (R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метокси-2-
метилпропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
30 триазин-6-ил)окси)бензамида
- фумарат (R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метокси-2-
метилпропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-
1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

- фумарат (*R*)-*N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 5 фумарат (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((3-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- фумарат (**R*)-2-((5-(2-(6-((3-(диметиламино)-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- 10 фумарат (**S*)-2-((5-(2-(6-((3-(диметиламино)-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- фумарат (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метил(2-(*N*-метилацетамидо)этил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 15 фумарат (*R*)-2-((5-(2-(6-((2,2-диметоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- фумарат (*R*)-2-((5-(2-(6-((4-(диметиламино)-4-оксобутил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 20 фумарат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-1-метоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 25 фумарат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-1-метоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- фумарат (*R*)-2-((5-(2-(6-((1,3-диметоксипропан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 30 фумарат (*R*)-2-((5-(2-(6-((1,3-диметоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

- фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 5 фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 10 фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3*R*)-6-((3-гидрокси-2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 15 фумарат 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-2,3-диметоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 20 фумарат 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-2,3-диметоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 25 фумарат 2-((5-(2-((3*R*)-6-((4-(диметиламино)-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 30 фумарат 2-((5-(2-((3*R*)-6-((3-(диметиламино)-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 30 фумарат 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-3-(диметиламино)-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

- фумарат 2-((5-(2-((*R*)-6-(((**S*)-3-(диметиламино)-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 5 фумарат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(метил((*R*)-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- фумарат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(метил((*S*)-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 10 фумарат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(метил((*R*)-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- фумарат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(метил((*S*)-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 15 фумарат 2-((5-(2-((**R*)-6-(((*R*)-4-амино-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- фумарат 2-((5-(2-((**R*)-6-(((*S*)-4-амино-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- 20 фумарат 2-((5-(2-((**R*)-6-(((*R*)-3-амино-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- 25 фумарат 2-((5-(2-((**R*)-6-(((*S*)-3-амино-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- фумарат (**R*)-2-((5-(2-(1-амино-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 30 фумарат (**R*)-2-((5-(2-(1-(диметиламино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

- фумарат (*S)-2-((5-(2-(1-(диметиламино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- 5 фумарат (*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(1-((2-метоксиэтил)амино)-4-
метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
ил)окси)бензамида
- фумарат (R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил-1,1-
d₂)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
триазин-6-ил)окси)бензамида
- 10 фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-((3*R,5*R)-6-((2-
метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-((3*S,5*R)-6-((2-
метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 15 фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-((2-
метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-((3*S,5*S)-6-((2-
метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-
ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 20 фумарат (R)-2-((5-(2-(6-((2-ацетамидоэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- 25 фумарат (R)-2-((5-(2-(6-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-
3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-
2,4-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
ил)окси)бензамида (смесь R, S и S, R или смесь R, R и S, S)
- 30 фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-
2,4-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
ил)окси)бензамида (смесь R, R и S, S или смесь R, S и S, R)

- фумарат (*R)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-((2-гидроксиэтил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамида
- 5 фумарат (*R)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамида
- фумарат (*R)-2-((5-(2-(1-((3-амино-3-оксопропил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида
- 10 фумарат (*R)-2-((5-(2-(1-((3-амино-3-оксопропил)(метил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида
- фумарат N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((R)-6-(((R)-2-гидрокси-3-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамида
- 15 фумарат (R)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамида
- фумарат (R)-2-((5-(2-(6-((2,2-диметоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида
- 20 фумарат (*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(1-(изопропиламино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 25 фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-((3R)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгептан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- фумарат N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(6-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 30 фумарат 2-((5-(2-((3*R,5*R)-6-(диметиламино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида

- фумарат 2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-(диметиламино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- 5 фумарат N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3*R,5*R)-5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-
2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-
изопропилбензамида
- фумарат N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3*S,5*S)-5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-
2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-
изопропилбензамида
- 10 фумарат N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3*R,5*S)-5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-
2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-
изопропилбензамида
- фумарат N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3*S,5*R)-5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-
2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-
15 изопропилбензамида
- фумарат 2-((5-(2-((3*R,5*R)-6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- 20 фумарат 2-((5-(2-((3*S,5*S)-6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- фумарат 2-((5-(2-((3*S,5*R)-6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- 25 фумарат 2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида
- фумарат N-этил-2-((5-(2-((3*R,5S)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-
метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-
30 N-изопропилбензамида
- фумарат N-этил-2-((5-(2-((3*S,5S)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-
3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-
изопропилбензамида

- фумарат *N*-этил-2-((5-(2-((3**R*,5*R*)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 5 фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3**R*,5*S*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3**S*,5*S*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 10 фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3**R*,5*R*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3**S*,5*R*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 15 фумарат 2-((5-(2-((3**R*,5**R*)-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- фумарат 2-((5-(2-((3**R*,5**S*)-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- 20 фумарат 2-((5-(2-((3**S*,5**S*)-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- 25 фумарат 2-((5-(2-((3**S*,5**R*)-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- фумарат 2-((5-(2-((3**S*,5**S*)-6-(диметиламино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 30 фумарат 2-((5-(2-((3**S*,5**R*)-6-(диметиламино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида

5 фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3**R*,5**R*)-5-гидрокси-2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида

фумарат *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3**S*,5**S*)-5-гидрокси-2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида

10 фумарат 2-((5-(2-((3**R*,5**S*)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида

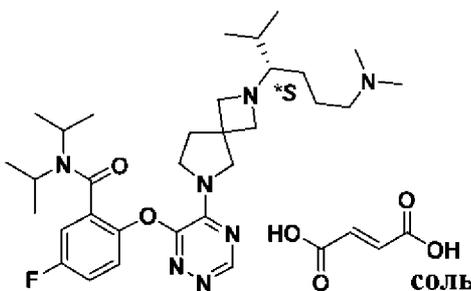
фумарат 2-((5-(2-((3**S*,5**S*)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-

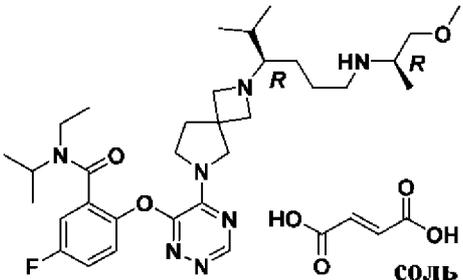
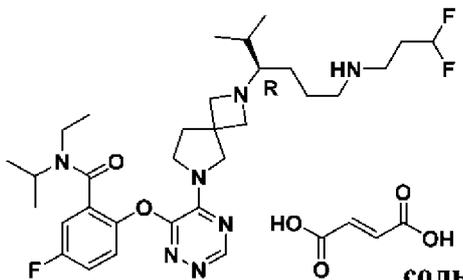
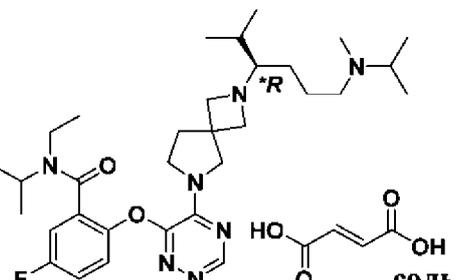
15 диизопропилбензамида

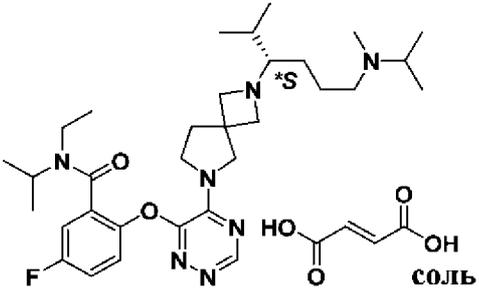
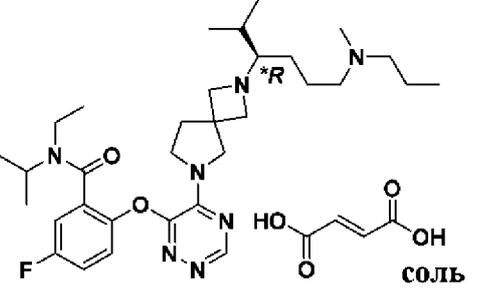
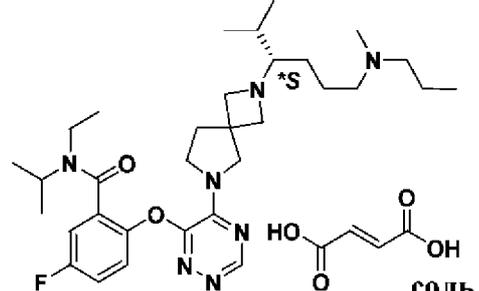
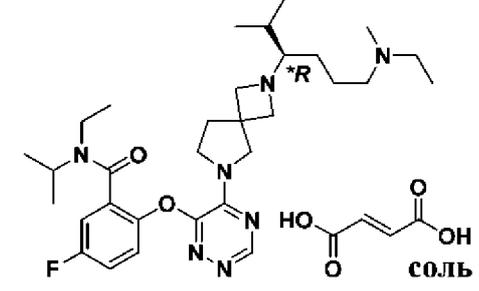
фумарат (*R*)-2-((3-хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида

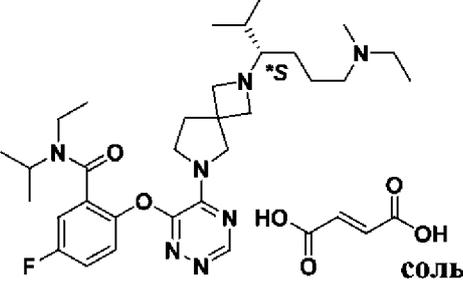
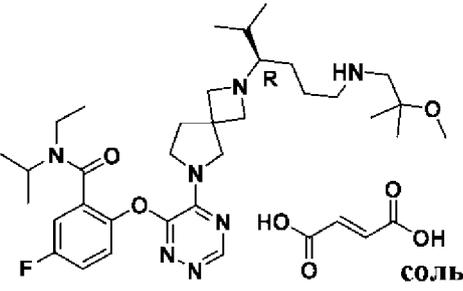
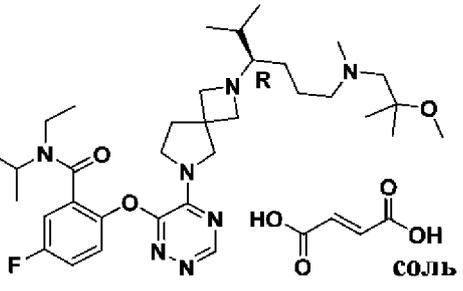
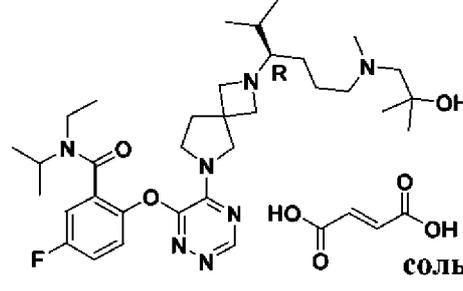
20 фумарат (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

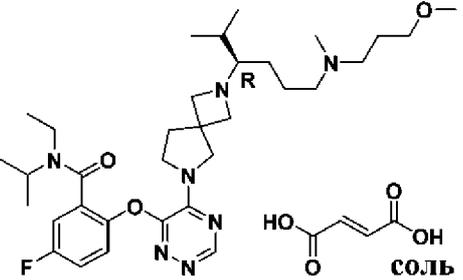
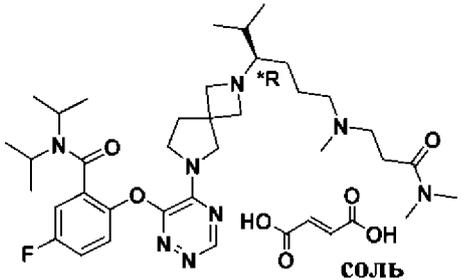
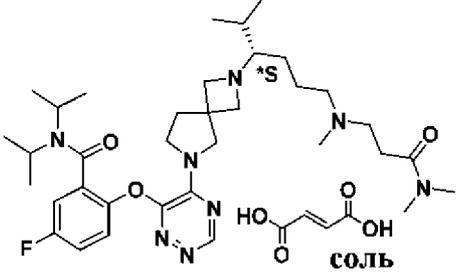
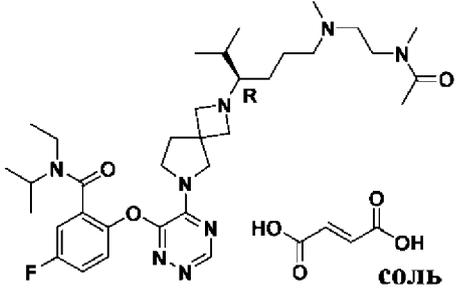
Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 102

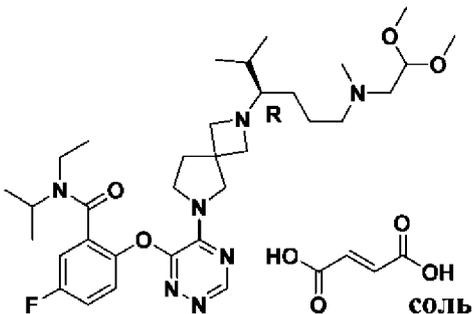
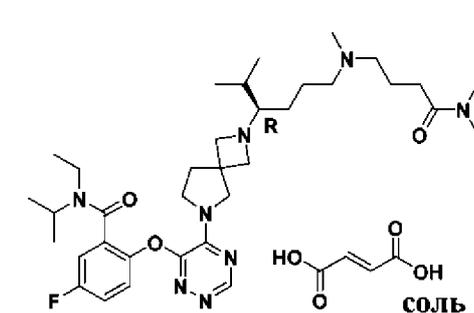
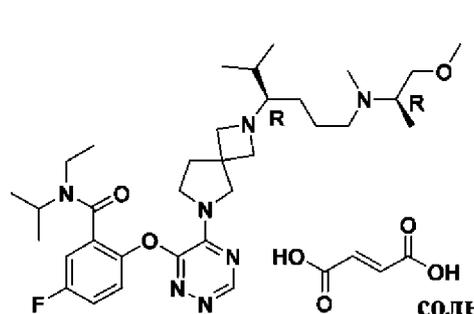
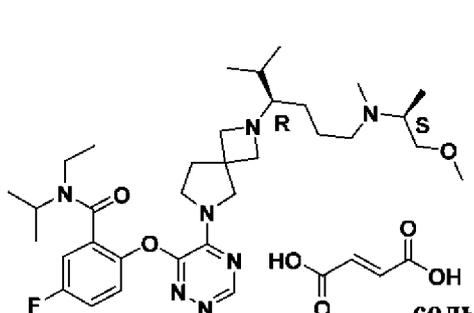
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
103		Соединение 106, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,041$ минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 13): $R_t = 1,722$ мин.</p>

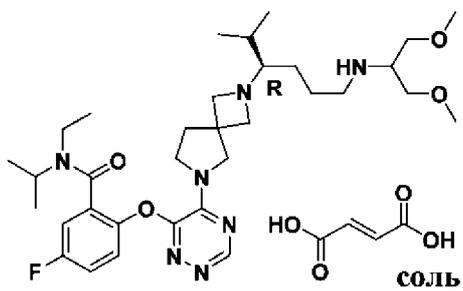
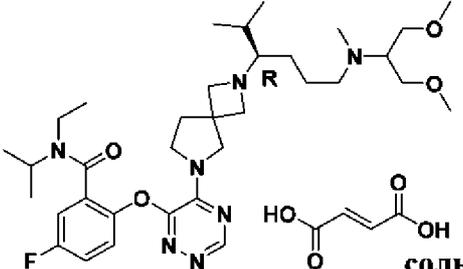
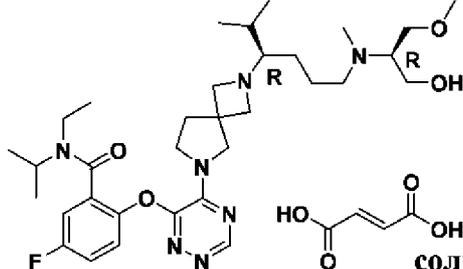
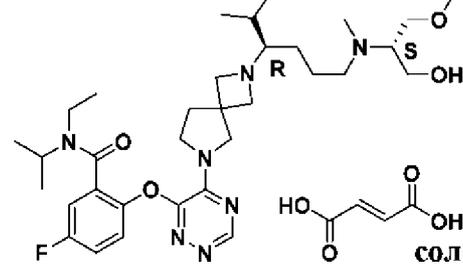
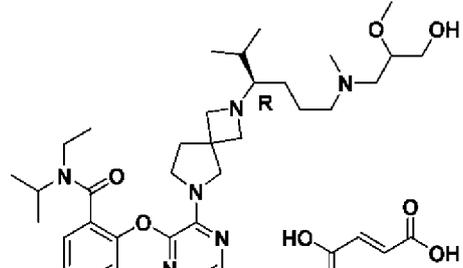
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
112		<p>Соединение 111, фумаровая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ = 8,49 (s, 1H), 7,45-7,22 (m, 3H), 6,71 (s, 4H), 4,20-3,63 (m, 9H), 3,51-3,40 (m, 6H), 3,31-2,95 (m, 5H), 2,47-2,23 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,94-1,54 (m, 4H), 1,35 (d, J=5,6 Гц, 3H), 1,19-0,98 (m, 13H), 0,89-0,73 (m, 2H).</p> <p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,063 минуты, масса/заряд найденное значение 600,5 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (способ 6): R_t = 1,214 мин.</p>
114		<p>Соединение 113, фумаровая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ = 8,47 (s, 1H), 7,52-7,07 (m, 3H), 6,69 (s, 4H), 6,30-5,90 (m, 1H), 4,50-3,39 (m, 10H), 3,25-2,83 (m, 6H), 2,43-1,99 (m, 5H), 1,90-1,49 (m, 4H), 1,23-0,71 (m, 15H).</p> <p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,056 минуты, масса/заряд найденное значение 606,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (способ 13): R_t = 1,944 мин.</p>
122		<p>Соединение 120, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,030 минуты, масса/заряд найденное значение 584,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (способ 18): R_t = 2,312 мин.</p>

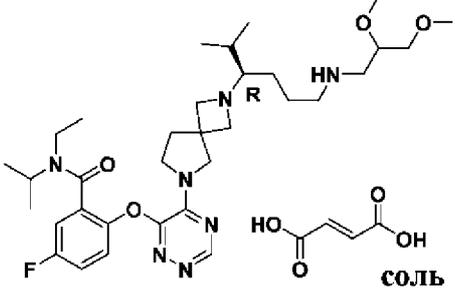
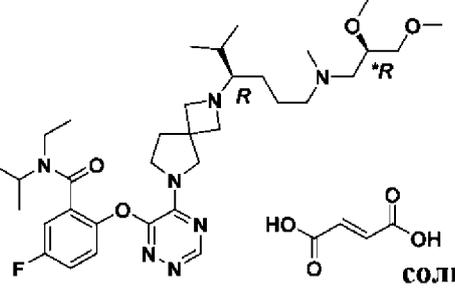
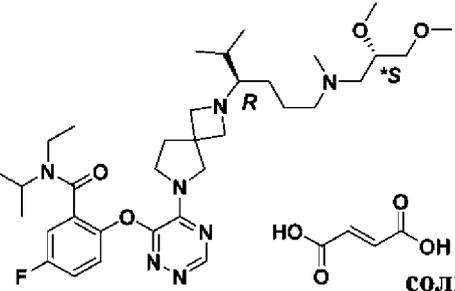
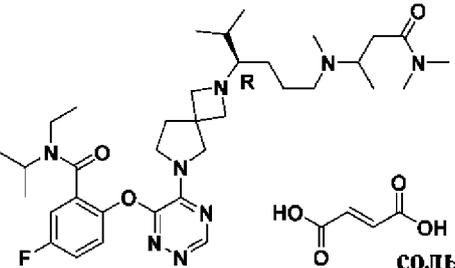
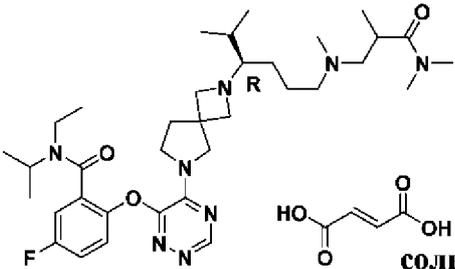
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
123		Соединение 121, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,020$ минуты, масса/заряд найденное значение 584,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 18): $R_t = 2,557$ мин.</p>
127		Соединение 125, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,065$ минуты, масса/заряд найденное значение 584,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 7): $R_t = 3,197$ мин.</p>
128		Соединение 126, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,074$ минуты, масса/заряд найденное значение 584,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 7): $R_t = 3,805$ мин.</p>
132		Соединение 130, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,954$ минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 7): $R_t = 3,702$ мин.</p>

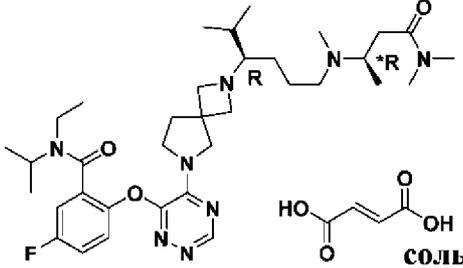
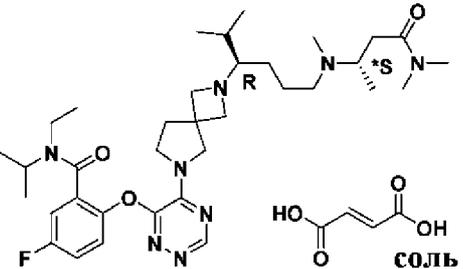
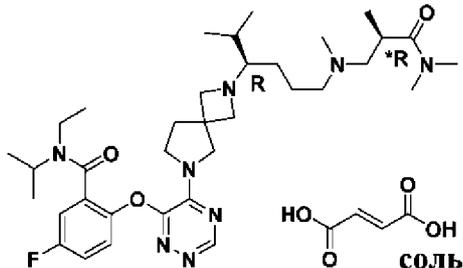
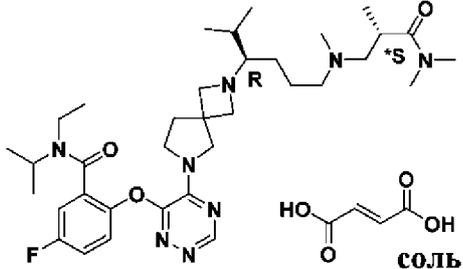
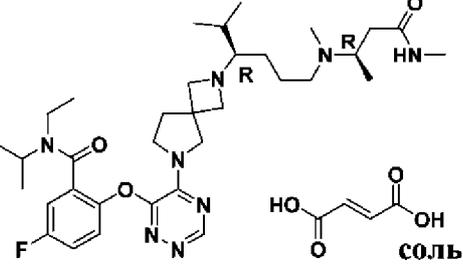
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
133		Соединение 131, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,955$ минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 7): $R_t = 4,808$ мин.</p>
135		Соединение 134, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,083$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): $R_t = 1,346$ мин.</p>
137		Соединение 136, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,115$ минуты, масса/заряд найденное значение 628,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): $R_t = 0,938$ мин.</p>
140		Соединение 139, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,986$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 13): $R_t = 1,749$ мин.</p>

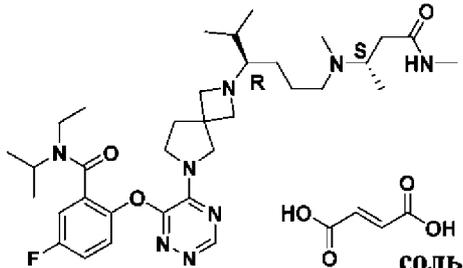
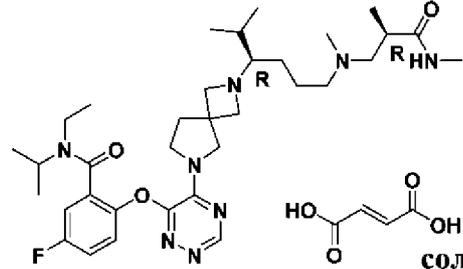
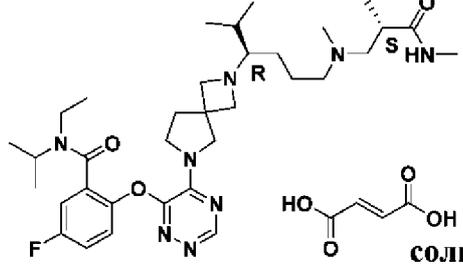
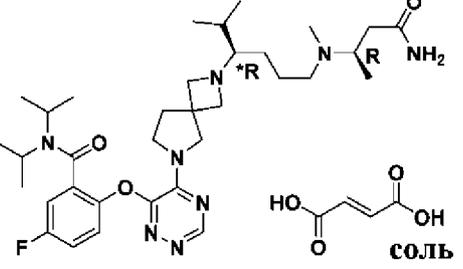
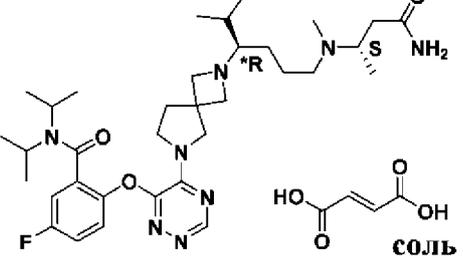
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
142		Соединение 141, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,039 минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$. SFC (способ 6): R_t = 1,171 мин.
145		Соединение 143, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,096 минуты, масса/заряд найденное значение 655,6 $[M+H]^+$. SFC (способ 19): R_t = 3,861 мин.
146		Соединение 144, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,096 минуты, масса/заряд найденное значение 655,6 $[M+H]^+$. SFC (способ 19): R_t = 4,578 мин.
148		Соединение 147, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 4,480 минуты, масса/заряд найденное значение 641,6 $[M+H]^+$. SFC (способ 6): R_t = 1,356 мин.

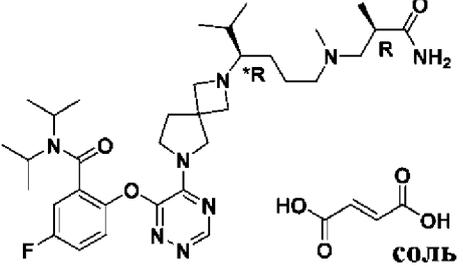
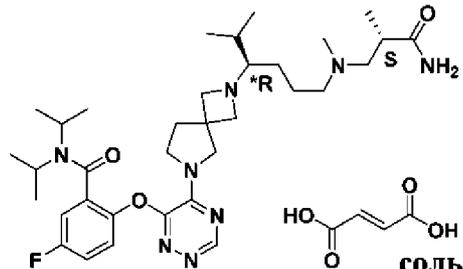
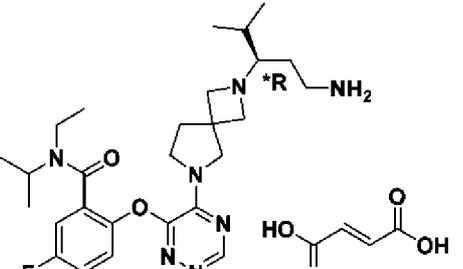
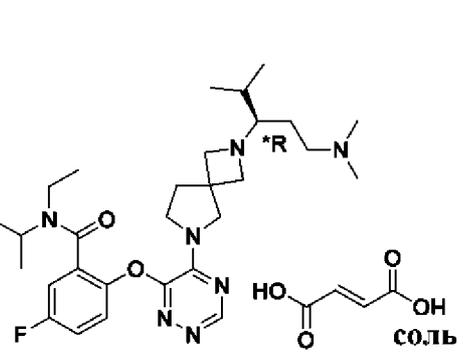
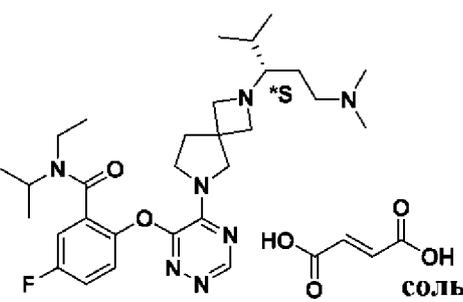
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
150		Соединение 149, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,836$ минуты, масса/заряд найденное значение 630,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): $R_t = 1,067$ мин.</p>
152		Соединение 151, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,332$ минуты, масса/заряд найденное значение 655,5 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): $R_t = 1,449$ мин.</p>
154		Соединение 153, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,022$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): $R_t = 1,137$ мин.</p>
157		Соединение 156, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,049$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 20): $R_t = 1,001$ мин.</p>

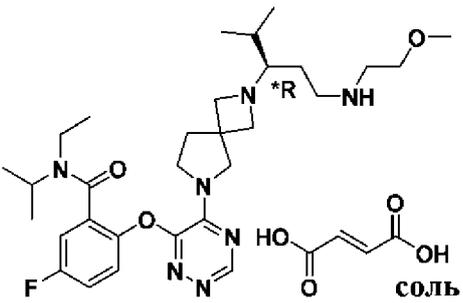
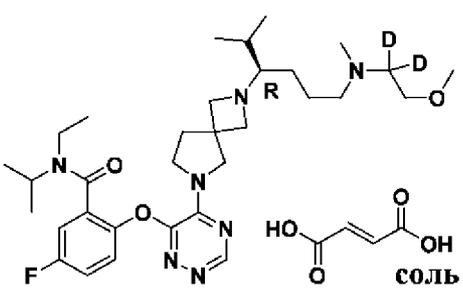
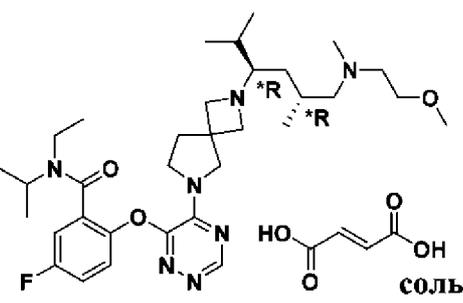
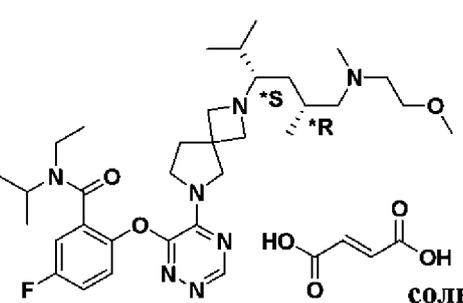
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
159		Соединение 158, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,102 минуты, масса/заряд найденное значение 630,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): R_t = 1,194 мин.</p>
161		Соединение 160, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,112 минуты, масса/заряд найденное значение 644,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): R_t = 1,073 мин.</p>
165		Соединение 164, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 4,766 минуты, масса/заряд найденное значение 630,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): R_t = 1,271 мин.</p>
167		Соединение 166, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 4,730 минуты, масса/заряд найденное значение 630,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 6): R_t = 1,373 мин.</p>
170		Соединение 169, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 4,652 минуты, масса/заряд найденное значение 630,4 $[M+H]^+$.</p>

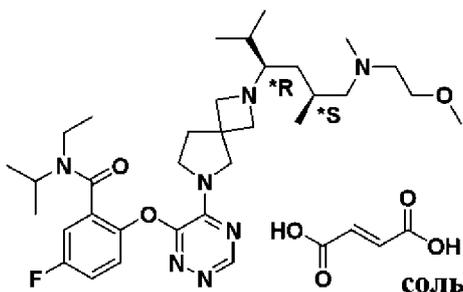
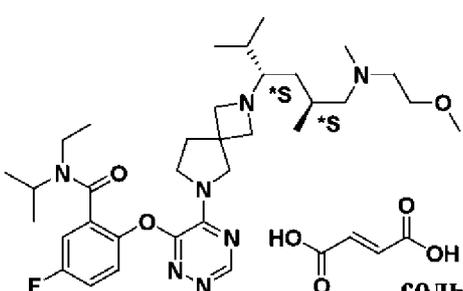
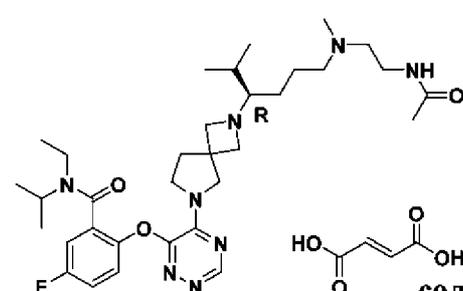
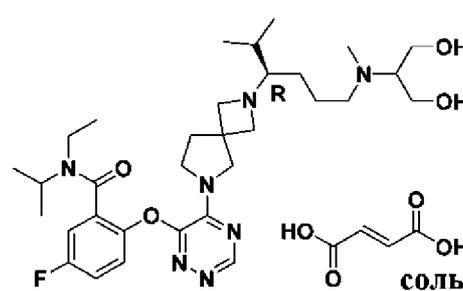
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
172		Соединение 171, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (способ 3): R_t = 5,073 мин, обнаруженное значение масса/заряд 630,4 $[M+H]^+$.
176		Соединение 174, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 5,035 минуты, масса/заряд найденное значение 644,5 $[M+H]^+$. SFC (способ 23): R_t = 4,662 мин.
177		Соединение 175, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 5,031 минуты, масса/заряд найденное значение 644,5 $[M+H]^+$. SFC (Способ 23): R_t = 4,977 мин.
179		Соединение 178, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,72 минуты, масса/заряд найденное значение 655,5 $[M+H]^+$.
181		Соединение 180, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,61 минуты, масса/заряд найденное значение 655,5 $[M+H]^+$.

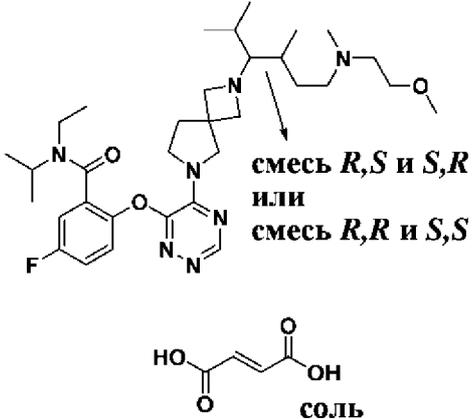
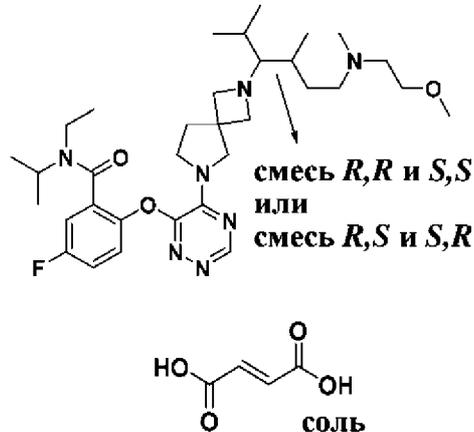
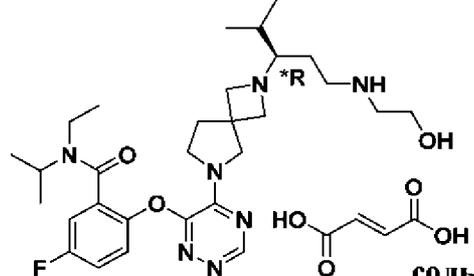
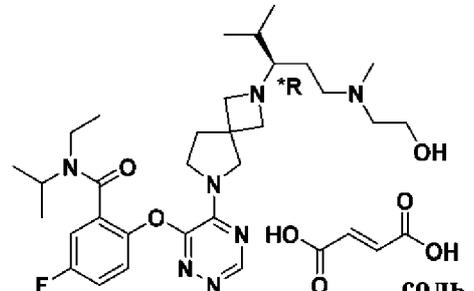
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
184		Соединение 182, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,041$ минуты, масса/заряд найденное значение 655,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 8): $R_t = 2,752$ мин.</p>
185		Соединение 183, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,058$ минуты, масса/заряд найденное значение 655,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 8): $R_t = 3,09$ мин.</p>
188		Соединение 186, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,940$ минуты, масса/заряд найденное значение 655,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 23): $R_t = 5,055$ мин.</p>
189		Соединение 187, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,907$ минуты, масса/заряд найденное значение 655,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 23): $R_t = 5,287$ мин.</p>
191		Соединение 190, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 5): $R_t = 1,66$ минуты, масса/заряд найденное значение 641,3 $[M+H]^+$.</p>

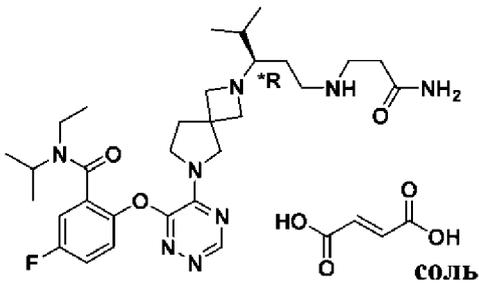
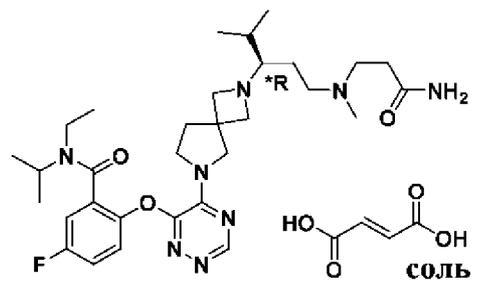
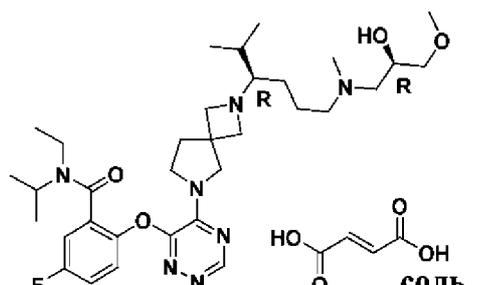
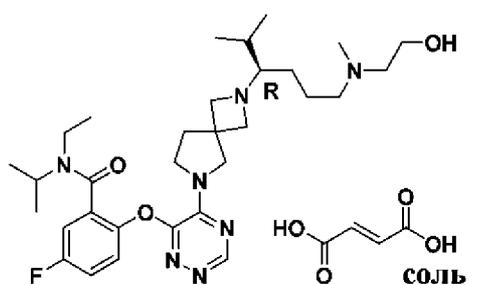
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
193		<p>Соединение 192, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,70 минуты, масса/заряд найденное значение 641,3 $[M+H]^+$.</p>
195		<p>Соединение 194, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,67 минуты, масса/заряд найденное значение 641,3 $[M+H]^+$.</p>
197		<p>Соединение 196, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,85 минуты, масса/заряд найденное значение 641,3 $[M+H]^+$.</p>
199		<p>Соединение 198, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,62 минуты, масса/заряд найденное значение 641,3 $[M+H]^+$.</p>
201		<p>Соединение 200, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,63 минуты, масса/заряд найденное значение 641,3 $[M+H]^+$.</p>

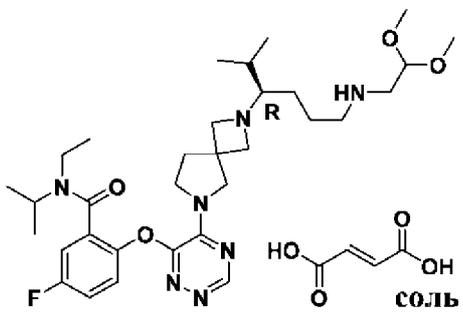
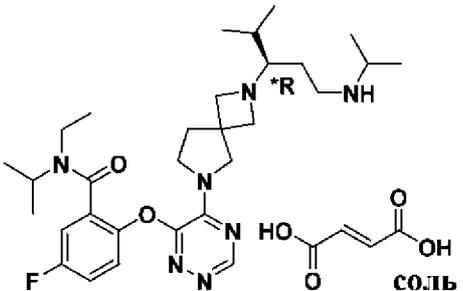
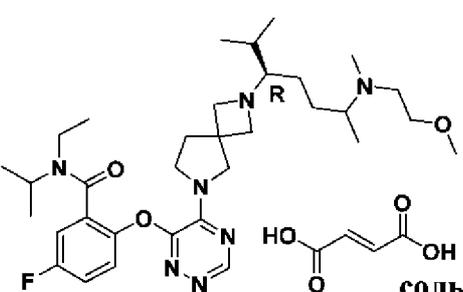
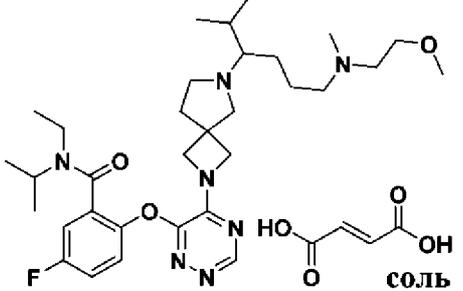
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
203		<p>Соединение 202, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,72 минуты, масса/заряд найденное значение 641,3 $[M+H]^+$.</p>
205		<p>Соединение 204, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,66 минуты, масса/заряд найденное значение 641,2 $[M+H]^+$.</p>
219		<p>Соединение 218, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 6): R_t = 2,67 минуты, масса/заряд найденное значение 514,2 $[M+H]^+$.</p>
223		<p>Соединение 222, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 5,047 минуты, масса/заряд найденное значение 542,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 18): R_t = 1,991 мин.</p>
225		<p>Соединение 224, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 4,890 минуты, масса/заряд найденное значение 542,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 18): R_t = 2,189 мин.</p>

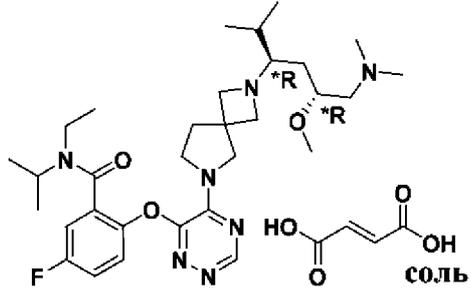
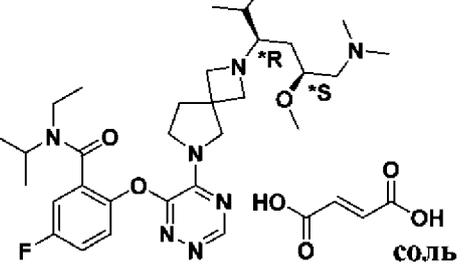
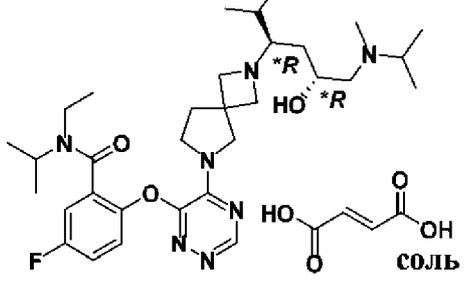
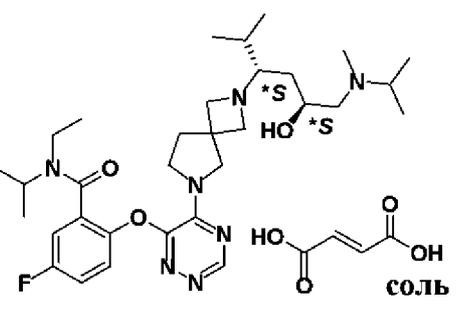
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
227		Соединение 226, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 6): $R_t = 3,00$ минуты, масса/заряд найденное значение 572,3 $[M+H]^+$.
233		Соединение 232, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,031$ минуты, масса/заряд найденное значение 602,3 $[M+H]^+$. SFC (Способ 6): $R_t = 1,134$ мин.
240		Соединение 236, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 5,301$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$. SFC (Способ 4): $R_t = 1,241$ мин.
241		Соединение 237, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 5,194$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$. SFC (Способ 4): $R_t = 1,347$ мин.

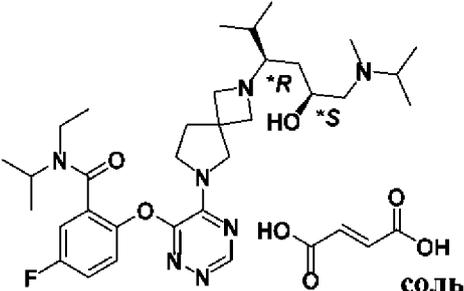
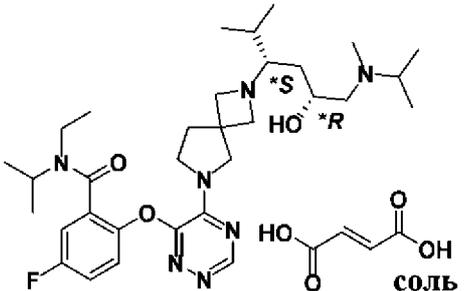
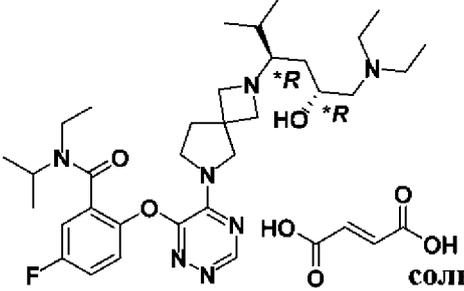
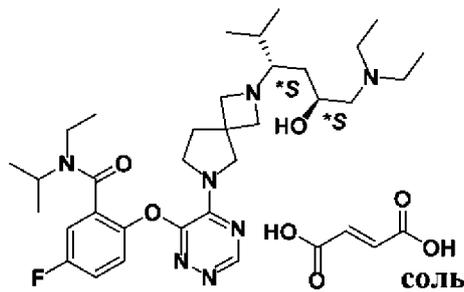
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
242		Соединение 238, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 5,284$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 14): $R_t = 2,358$ мин.</p>
243		Соединение 239, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 5,244$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 14): $R_t = 2,450$ мин.</p>
245		Соединение 244, фумаровая кислота	<p>1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d_4): $\delta = 8,51$ (brs, 1H), 7,56-7,16 (m, 3H), 6,74 (s, 4H), 4,57-3,67 (m, 9H), 3,63-3,40 (m, 3H), 3,30-3,08 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,48-2,28 (m, 2H), 2,20-2,07 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,92-1,79 (m, 2H), 1,76-1,52 (m, 2H), 1,26-0,94 (m, 13H), 0,89-0,74 (m, 2H).</p> <p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,916$ минуты, масса/заряд найденное значение 627,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 25): $R_t = 1,707$ мин.</p>
256		Соединение 255, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,932$ минуты, масса/заряд найденное значение 616,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 6): $R_t = 1,383$ мин.</p>

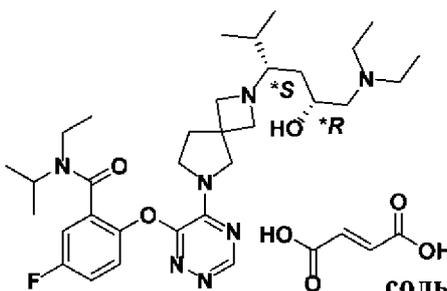
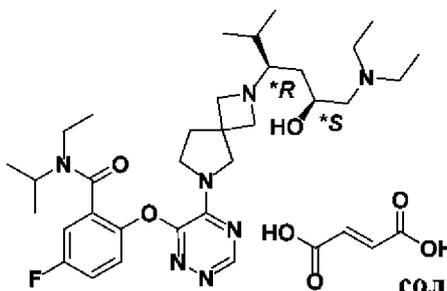
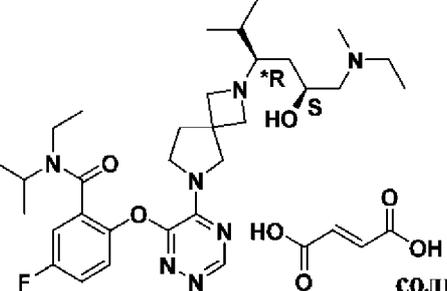
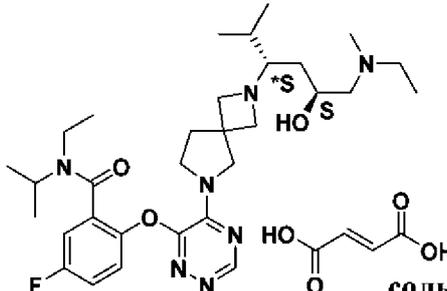
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
265	 <p>смесь <i>R,S</i> и <i>S,R</i> или смесь <i>R,R</i> и <i>S,S</i></p> <p>СОЛЬ</p>	Соединение 263, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,043 минуты, масса/заряд найденное значение 614,3 $[M+H]^+$.
266	 <p>смесь <i>R,R</i> и <i>S,S</i> или смесь <i>R,S</i> и <i>S,R</i></p> <p>СОЛЬ</p>	Соединение 264, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 1,988 минуты, масса/заряд найденное значение 614,5 $[M+H]^+$.
268	 <p>СОЛЬ</p>	Соединение 267, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,45 минуты, масса/заряд найденное значение 558,2 $[M+H]^+$.
270	 <p>СОЛЬ</p>	Соединение 269, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,49 минуты, масса/заряд найденное значение 572,3 $[M+H]^+$.

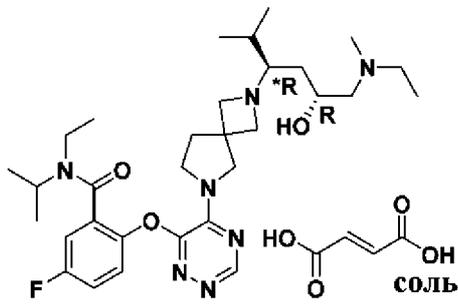
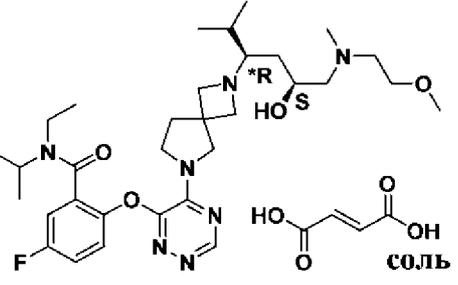
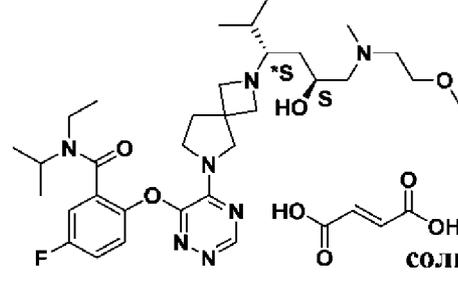
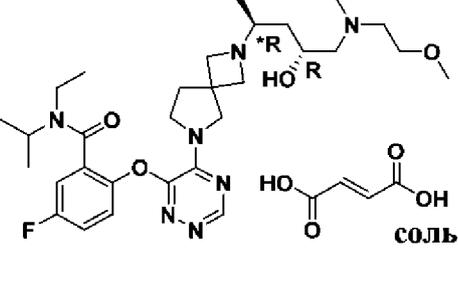
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
278		Соединение 277, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,54 минуты, масса/заряд найденное значение 585,2 $[M+H]^+$.
280		Соединение 279, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,54 минуты, масса/заряд найденное значение 599,3 $[M+H]^+$.
283		Соединение 282, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,605 минуты, масса/заряд найденное значение 630,3 $[M+H]^+$. SFC (Способ 6): R_t = 1,303 мин.
259		Соединение 286, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,900 минуты, масса/заряд найденное значение 586,6 $[M+H]^+$. SFC (Способ 6): R_t = 1,301 мин.

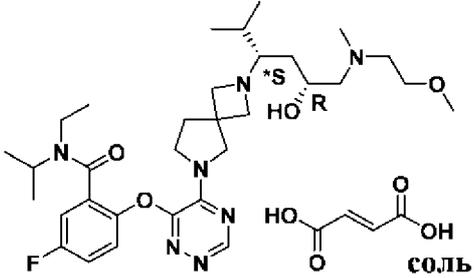
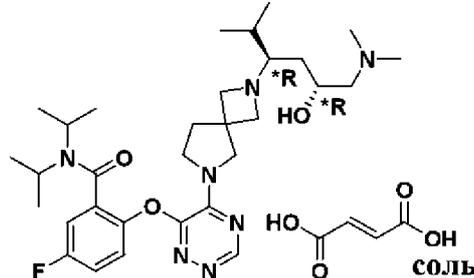
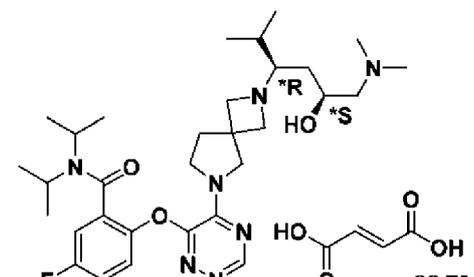
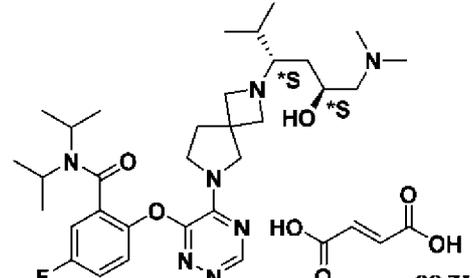
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
104		<p>Соединение 287, фумаровая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-<i>d</i>₄): δ = 8,45 (s, 1H), 7,50-7,09 (m, 3H), 6,67 (s, 4H), 4,48-3,60 (m, 10H), 3,45 (s, 6H), 3,23-2,87 (m, 6H), 2,44-2,18 (m, 2H), 2,16-1,96 (m, 1H), 1,89-1,50 (m, 4H), 1,29-0,91 (m, 14H), 0,87-0,70 (m, 2H).</p> <p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,025 минуты, масса/заряд найденное значение 616,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (Способ 6): R_t = 1,305 мин.</p>
229		<p>Соединение 228, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 6): R_t = 2,95 минуты, масса/заряд найденное значение 556,3 [M+H]⁺.</p>
300		<p>Соединение 299, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,017 минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 [M+H]⁺.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 8): R_t = 5,212 мин.</p>
302		<p>Соединение 301, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,021 минуты, масса/заряд найденное значение 600,7 [M+H]⁺.</p>

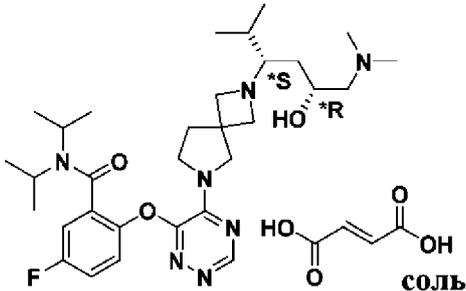
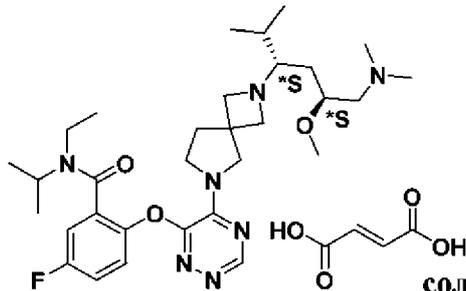
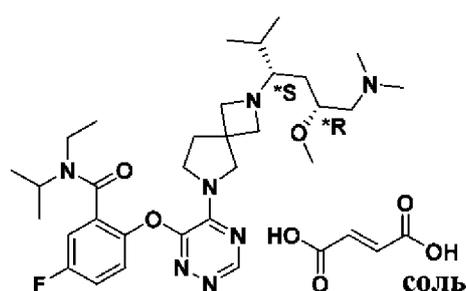
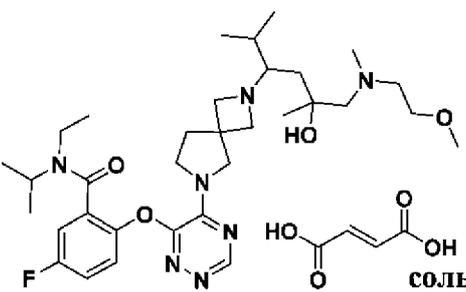
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
314		Соединение 310, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,900$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 11): $R_t = 4,457$ мин.</p>
315		Соединение 312, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,966$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 11): $R_t = 4,273$ мин.</p>
323		Соединение 319, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,006$ минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 27): $R_t = 2,598$ мин.</p>
324		Соединение 320, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,012$ минуты, масса/заряд найденное значение 600,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 27): $R_t = 4,487$ мин.</p>

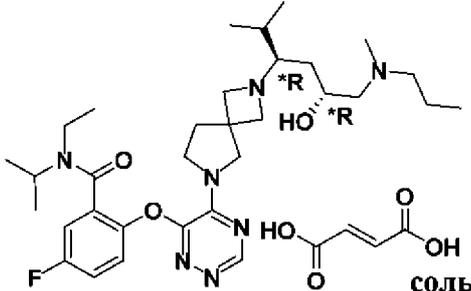
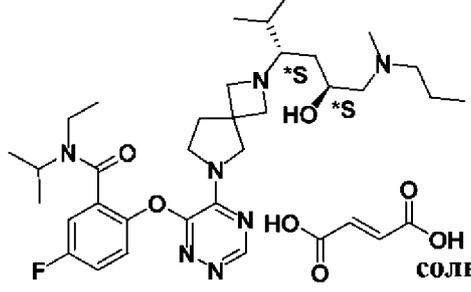
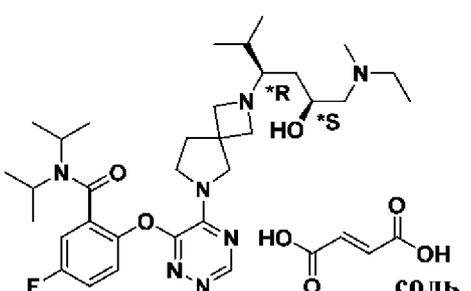
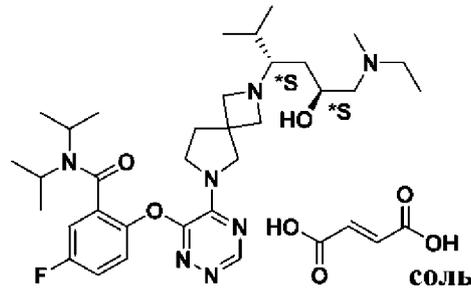
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
325		Соединение 321, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,012 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 28): R_t = 2,196 мин.</p>
326		Соединение 322, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,045 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 28): R_t = 2,677 мин.</p>
334		Соединение 330, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,023 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 9): R_t = 4,014 мин.</p>
335		Соединение 331, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,028 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 9): R_t = 4,265 мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
336		Соединение 332, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 1,967 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 29): R_t = 4,190 мин.</p>
337		Соединение 333, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 1,973 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 29): R_t = 4,444 мин.</p>
342		Соединение 340, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,934 минуты, масса/заряд найденное значение 586,5 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 6): R_t = 1,326 мин.</p>
343		Соединение 341, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,976 минуты, масса/заряд найденное значение 586,5 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 6): R_t = 1,285 мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
346		<p>Соединение 344, фумаровая кислота</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄): δ = 8,47 (s, 1H), 7,53-7,16 (m, 3H), 6,68 (s, 4H), 4,49-3,65 (m, 10H), 3,42 (brs, 2H), 3,28-2,99 (m, 5H), 2,88 (s, 3H), 2,34 (brs, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 1,85-1,63 (m, 2H), 1,40-0,74 (m, 18H).</p> <p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,968 минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (способ 8): R_t = 2,265 мин.</p>
352		<p>Соединение 350, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,010 минуты, масса/заряд найденное значение 616,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (способ 6): R_t = 1,235 мин/</p>
353		<p>Соединение 351, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,967 минуты, масса/заряд найденное значение 616,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (способ 6): R_t = 1,261 мин.</p>
356		<p>Соединение 354, фумаровая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,959 минуты, масса/заряд найденное значение 616,4 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (способ 28): R_t = 2,014 мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
357		Соединение 355, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,906$ минуты, масса/заряд найденное значение 616,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 28): $R_t = 2,973$ мин.</p>
365		Соединение 363, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,150$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 30): $R_t = 2,491$ мин.</p>
366		Соединение 364, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,093$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 30): $R_t = 3,517$ мин.</p>
369		Соединение 367, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,170$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 31): $R_t = 1,863$ мин.</p>

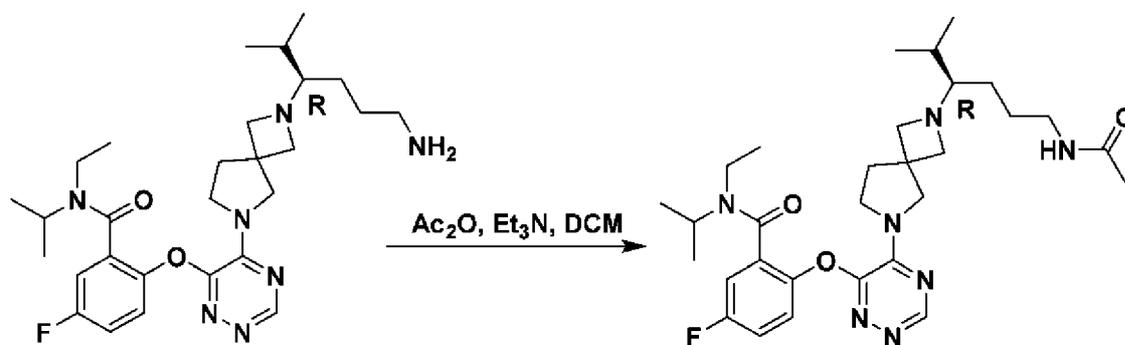
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
370		Соединение 368, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,137$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 31): $R_t = 2,165$ мин.</p>
377		Соединение 375, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,997$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 11): $R_t = 4,749$ мин.</p>
378		Соединение 376, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,923$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 11): $R_t = 4,663$ мин.</p>
382		Соединение 381, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,019/2,055$ минуты, масса/заряд найденное значение 630,5 $[M+H]^+$.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
386		Соединение 384, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,062 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 27): R_t = 2,111 мин.</p>
387		Соединение 385, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,059 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 27): R_t = 3,466 мин.</p>
391		Соединение 389, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,159 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 9): R_t = 3,862 мин.</p>
392		Соединение 390, фумаровая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,119 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 27): R_t = 2,386 мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
394		Соединение 393, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,442 минуты, масса/заряд найденное значение 634,3 $[M+H]^+$. SFC (Способ 6): R_t = 1,232 мин.
397		Соединение 11, фумаровая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 1,661 минуты, масса/заряд найденное значение 586,2 $[M+H]^+$.

Соединение 6

Формиат (*R*)-2-((5-(2-(6-ацетиламино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида



формиатная соль

5

К раствору формиата (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (**соединения 1**) (30 мг, 0,057 ммоль) и ТЕА (60 мкл, 0,43 ммоль) в DCM (1 мл), охлажденному при 0°C, добавляли Ac₂O (20 мкл, 0,21 ммоль), полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере N₂ в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC с использованием Welch Xtimate (колонка: C18 150 x 25 мм, 5

10

мкм; элюент: ACN/H₂O (0,225% FA) от 30% до 50% (об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (3,31 мг, выход 9%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS (ESI) (Способ 5): R_t = 0,633 минуты, масса/заряд найденное значение 570,4 [M+H]⁺.

5 **SFC (способ 5):** R_t = 1,191 мин.

Соединения 7, 29, 34:

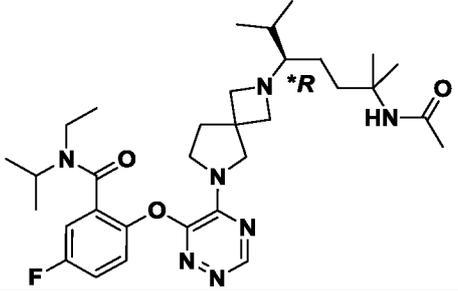
(S)-2-((5-(2-(6-ацетиламино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

10 **2-((5-(2-(1-ацетиламино-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид**

(*R)-2-((5-(2-(6-ацетиламино-2,6-диметилгептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

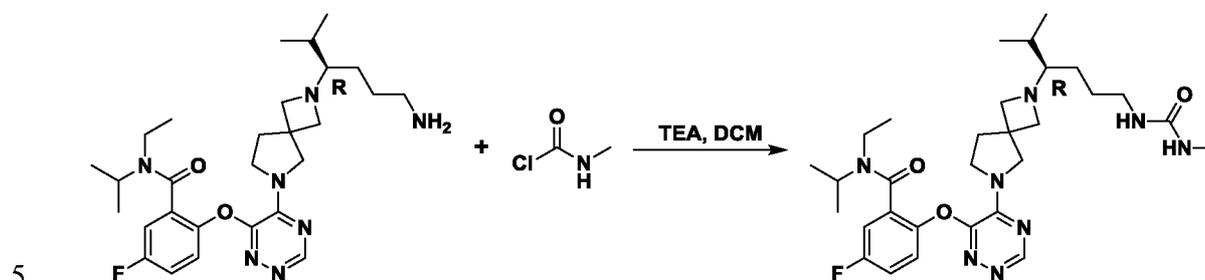
15 Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 6

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия	Подробная информация о спектрах
7		Соединение 2	Ac ₂ O, TEA, DCM	LC-MS (ESI) (Способ 5): R _t = 0,646 минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 [M+H] ⁺ . SFC (Способ 5): R _t = 1,657 мин.
29		Соединение 26	Ac ₂ O, TEA, DCM	LC-MS (ESI) (Способ 1): R _t = 3,250 минуты, масса/заряд найденное значение 556,4 [M+H] ⁺ .

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия	Подробная информация о спектрах
34		Соединение 30	AcCl, TEA, DCM	LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,573$ минуты, масса/заряд найденное значение $598,3 [M+H]^+$.

Соединение 8

(R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(3-метилуреидо)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



К раствору формиата (R)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (**соединение 1**) (70 мг, 0,12 ммоль) и TEA (0,35 мл, 2,5 ммоль) в DCM (10 мл), охлажденному при 0°C, добавляли метилкарбаминовый хлорид (18 мг, 0,19 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini-NX (колонка: 150 x 30 мм, 5 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,04% аммиак + 10 mM NH₄HCO₃) от 35% до 65%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

LC-MS (ESI) (способ 1): $R_t = 3,34$ минуты, масса/заряд найденное значение $585,3 [M+H]^+$.

SFC (способ 6): $R_t = 2,222$ мин.

Соединение 9

(S)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(3-метилуреидо)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

Следующее соединение синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 8

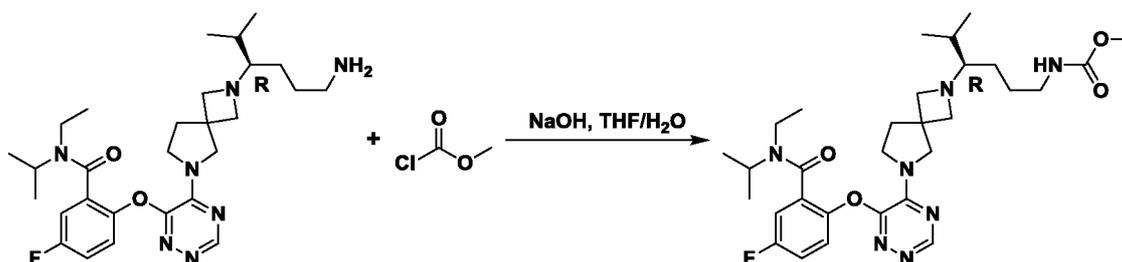
5

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
9		Соединение 2	<p>LC-MS (ESI) (способ 1): $R_t = 3,38$ минуты, масса/заряд найденное значение $585,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 6): $R_t = 2,418$ мин.</p>

Соединение 10

Метил-(R)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат

10



15

К смеси гидрохлорида (R)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (**соединения 65**) (0,100 г, неочищенного) в THF/H₂O (2 мл/2 мл), охлажденной при 0°C, добавляли 2 М NaOH (0,15 мл, 0,30 ммоль) и

20

метилкарбонхлоридат (0,030 г, 0,317 ммоль в 0,1 мл DCM). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли с помощью воды (10 мл) и насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (15 мл), дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini NX (колонка: C18 75 x 30 мм, 3 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,05%

аммиак + 10 mM NH₄HCO₃) от 35% до 65% (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (11,53 мг) в виде вязкого масла.

LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,283 минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 [M+H]⁺.

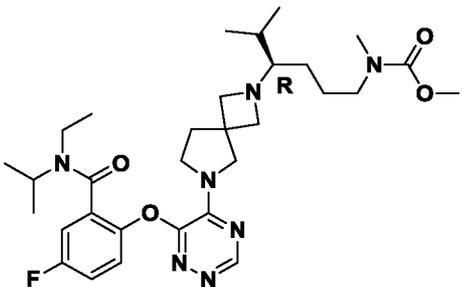
5

Соединение 22

Метил-(R)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат

Следующее соединение синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 10

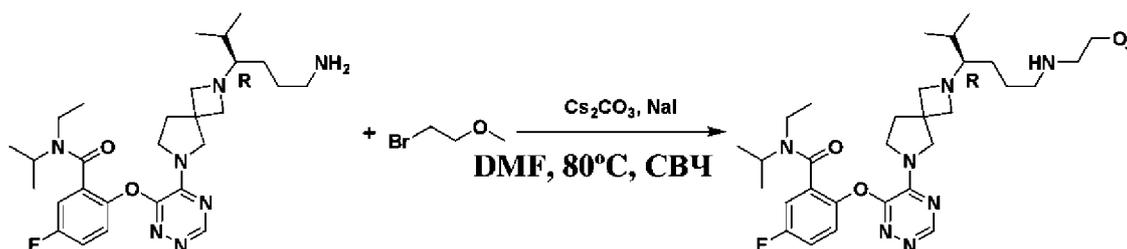
10

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
22		Соединение 19	LC-MS (ESI) (Способ 2): R _t = 2,472 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 [M+H] ⁺ .

Соединение 11

(R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

15



Смесь (R)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида (**соединения 64**) (120 мг, неочищенного), 1-бром-2-метоксиэтана (32 мг, 0,23 ммоль), Cs₂CO₃ (222 мг, 0,681 ммоль), NaI (102 мг, 0,680 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали при 80°C под воздействием микроволнового излучения в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь разбавляли с помощью H₂O (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10

20

мл). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью HPLC с использованием Phenomenex Gemini-NX (колонка: 150 x 30 мм, 5 мкм; элюент: 5 ACN/H₂O (10 мМ NH₄HCO₃) от 51% до 71% (об./об.)) и дополнительно очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALCEL OD-H (колонка: 250 x 30 мм, 5 мкм; элюент: сверхкритический CO₂ в EtOH (0,1% об./об. аммиак) 25/25, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (5,13 мг, 96% чистота) в виде желтого твердого вещества.

10 **LC-MS (ESI) (Способ 1):** R_t = 2,997 минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 [M+H]⁺.

Соединения 28, 90, 93, 287, 149, 226, 257, 228:

15 **(S)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид**

Формиат (R)-2-((5-(2-(6-(бис(2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида

20 **Формиат 5-фтор-N,N-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида**

25 **(R)-2-((5-(2-(6-((2,2-Диметоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид**

(R)-2-((5-(2-(6-((2,2-Диметоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

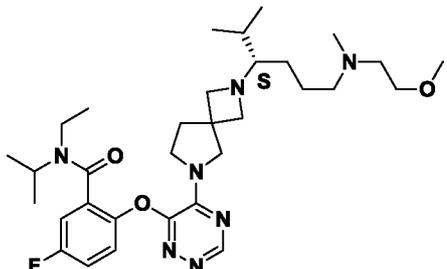
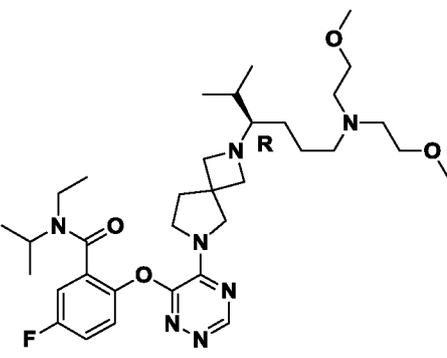
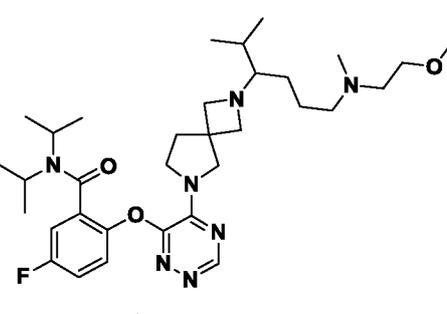
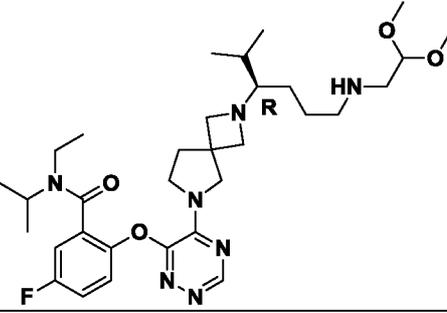
30 **(*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(1-((2-метоксиэтил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид**

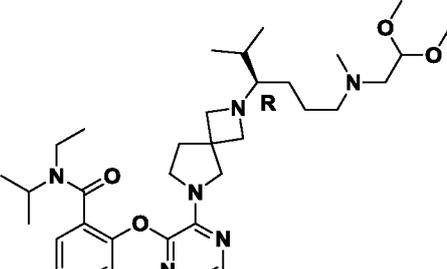
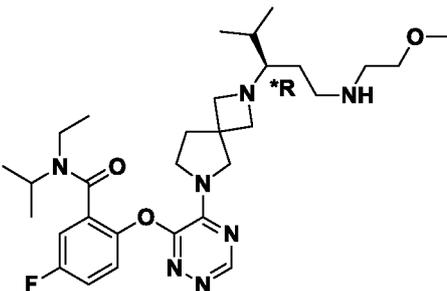
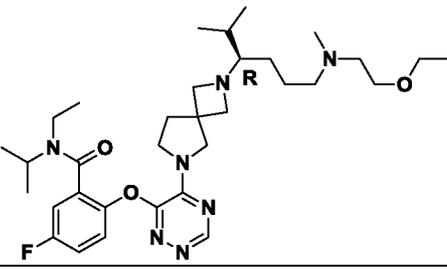
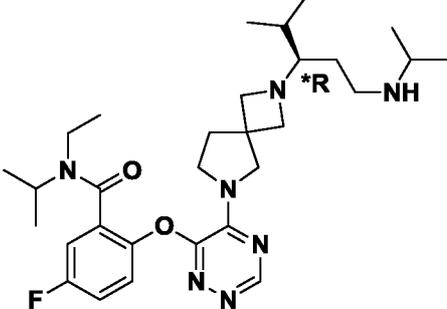
(R)-2-((5-(2-(6-((2-этоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

(*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(1-(изопропиламино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 11

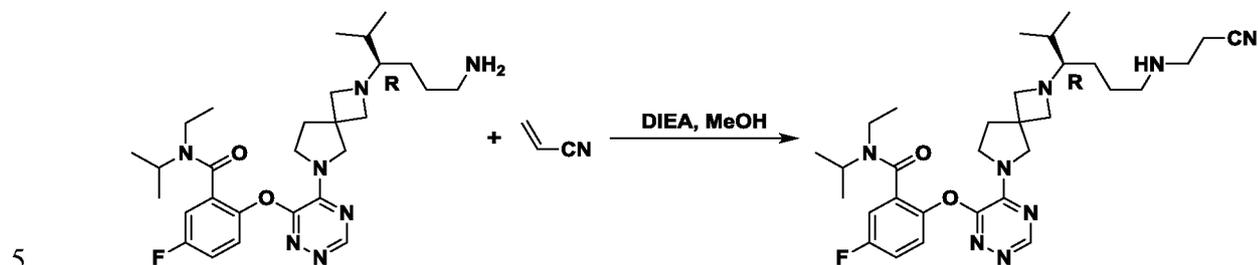
5

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия	Подробная информация о спектрах
28		Соединение 20, 1-бром-2-метоксиэтан	K ₂ CO ₃ , NaI, DMF, 50°C	LC-MS (ESI) (Способ 2): R _t = 2,047 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 [M+H] ⁺ . SFC (Способ 11): R _t = 5,404 минуты
90	 формиатная соль	Соединение 1, 1-бром-2-метоксиэтан	Cs ₂ CO ₃ , DMF, 80°C, микроволновое воздействие	LC-MS (ESI) (Способ 2): R _t = 2,105 минуты, масса/заряд найденное значение 644,4 [M+H] ⁺ . SFC (Способ 15): R _t = 1,105 мин.
93	 формиатная соль	Соединение 92, 1-бром-2-метоксиэтан	K ₂ CO ₃ , NaI, DMF, 50°C	
287		Соединение 1, 2-бром-1,1-диметоксиэтан	K ₂ CO ₃ , NaI, DMF, 70°C	

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия	Подробная информация о спектрах
149		Соединение 19, 2-бром-1,1-диметоксиэтан	K ₂ CO ₃ , KI, DMF, 80°C	
226		Соединение 218, 1-бром-2-метоксиэтан	DIEA, ACN, 50°C	
257		Соединение 19, 1-бром-2-этоксиэтан	K ₂ CO ₃ , NaI, DMF, 50°C	
228		Соединение 218, 2-йодпропан	DIEA, ACN, к. т.	

Соединение 12

**(R)-2-((5-(2-(6-((2-Цианоэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид**



К раствору гидрохлорида (R)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида (**соединения 65**) (260 мг, неочищенного) и DIEA (200 мг, 1,98
ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли акрилонитрил (580 мг, 10,9 ммоль) при 0°C. После
10 добавления реакцию смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную
смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC
с использованием Boston Prime (колонка: C18 150 x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А:
вода (0,04% аммиак + 10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25
мл/мин, при условии градиента В/А от 40% до 70%) с получением указанного в
15 заголовке соединения (120 мг) в виде бесцветного масла.

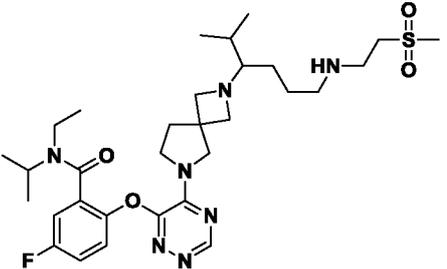
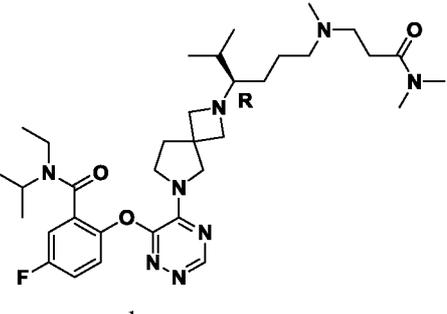
LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,938 минуты, масса/заряд найденное значение 581,3
[M+H]⁺.

Соединения 18, 246:

20 **N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-((2-
(метилсульфонил)этил)амино)гексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-
триазин-6-ил)окси)бензамид**

**формиат (R)-2-((5-(2-(6-((3-(диметиламино)-3-оксопропил)(метил)амино)-2-
метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-
25 этил-5-фтор-N-изопропилбензамида**

Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше
для соединения 12

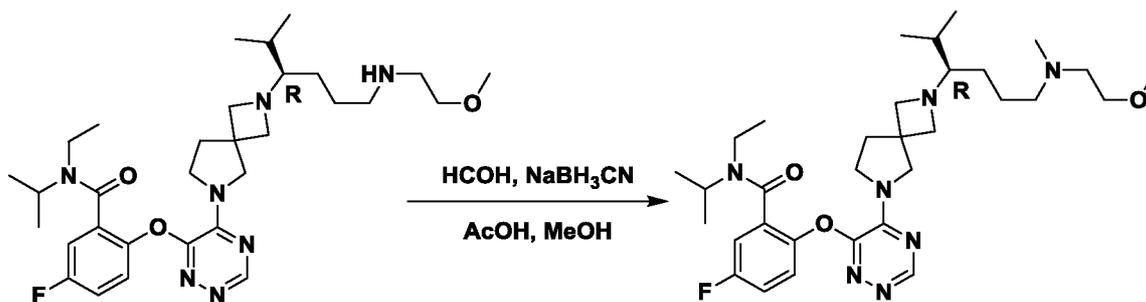
Соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия	Подробная информация о спектрах
18		Соединение 3, (метилсульфонил)- этен	TEA, MeOH, к. т.	LC-MS (ESI) (Способ 4): $R_t = 2,24$ минуты, масса/заряд найденное значение $634,7 [M+H]^+$
246	 форматная соль	Соединение 19, <i>N,N</i> - диметилакриламид	TEA, MeOH, температура образования флегмы	LC-MS (ESI) (Способ 5): $R_t = 1,53$ минуты, масса/заряд найденное значение $641,5 [M+H]^+$

Соединение 27

(*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

5

Способ получения А



Смесь (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (соединения 11) (40,0 мг, 0,068 ммоль), формальдегида (55,4 мг, 0,683 моль, 37% в воде) и AcOH (8,2 мг, 0,137 ммоль) в безводном MeOH (2 мл) перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Затем в смесь добавляли NaBH₃CN (8,6 мг, 0,137 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 45°C дополнительно в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь обрабатывали с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (40 мл)

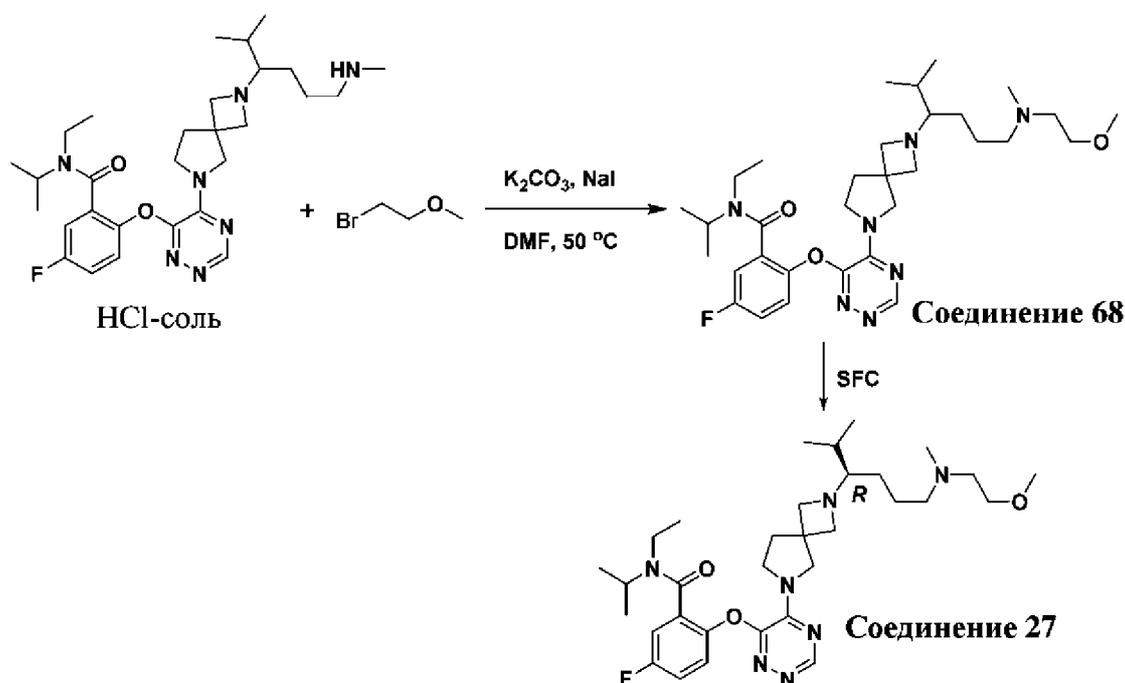
10

15

для доведения значения pH до приблизительно 8 и дополнительно экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC с использованием Boston Prime (колонка: C18 150 x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,04% аммиак + 10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, при условии градиента В/А от 50% до 80% (от 50% В до 80% В)) с получением указанного в заголовке соединения (9,62 мг, чистота 99,10%, выход 23,3%) в виде желтого масла.

10

Способ получения В



К смеси гидрохлорида *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (**соединения 67**) (480 мг, неочищенного), K₂CO₃ (700 мг, 5,07 ммоль) и NaI (400 мг, 2,67 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (230 мг, 1,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После охлаждения до к. т. реакцию смесь гасили с помощью H₂O (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (30 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток очищали с помощью FCC (DCM/MeOH = 10:1) с получением *N*-этил-5-фтор-*N*-

20

изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (**соединения 68**) (250
мг, выход 48%) в виде желтого масла.

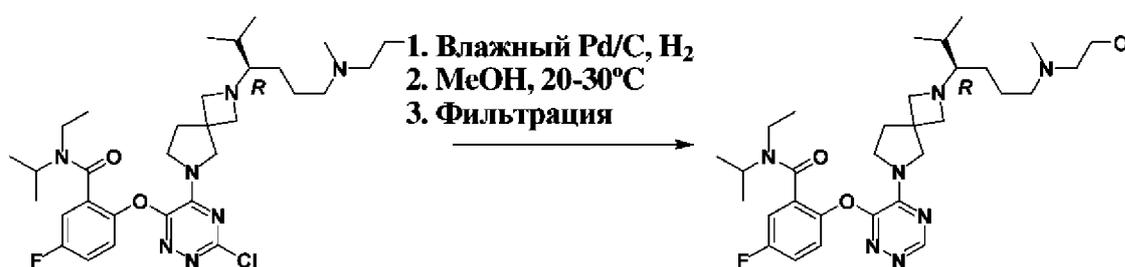
5 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-
3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (**соединение**
68) (960 мг, объединенный из нескольких партий, полученных с помощью способа В)
сначала отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG
(колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH
(0,1% аммиак), А:В = 40:60 при 60 мл/мин) и дополнительно очищали посредством
10 препаративной HPLC с использованием Boston Prime (колонка: 150 x 30 мм, 5 мкм,
подвижная фаза А: H₂O (10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN, скорость потока:
25 мл/мин, при условии градиента В/А от 55% до 85%) с получением указанного в
заголовке соединения (270 мг) в виде бесцветного масла.

15 ¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*₄): δ = 8,40 (s, 1H), 7,47-7,32 (m, 1H), 7,30-7,10 (m, 2H),
4,24-4,01 (m, 2H), 3,89-3,60 (m, 3H), 3,48 (br s, 3H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H),
2,29-2,07 (m, 6H), 1,86-1,72 (m, 1H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,39-1,02 (m, 10H), 0,99-0,66 (m,
9H). Некоторое количество протонов частично перекрыты пиком растворителя и не
описаны.

20 LCMS (ESI) (Способ 2): R_t = 1,965 минуты, масса/заряд найденное значение 600,3
[M+H]⁺.

SFC (способ 11): R_t = 4,904 мин.

Способ получения С



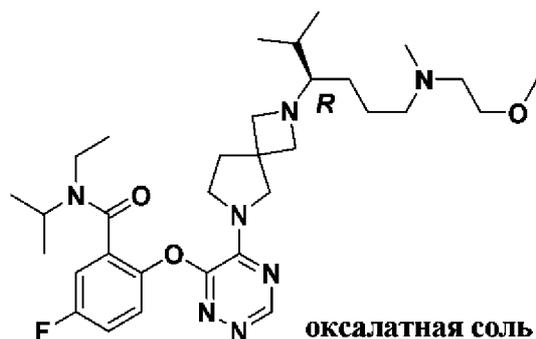
25 Метанольный раствор (*R*)-2-((3-хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-
метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-
фтор-*N*-изопропилбензамида (**соединения 393**) (163,93 г раствора с концентрацией
60,1 вес. % в MeOH, с поправкой на 100 г **соединения 393**), палладия на угле (10 г) и
MeOH (316 г) перемешивали при температуре от 20 до 30°C в атмосфере водорода (от

0,20 до 0,30 МПа) в течение 18 ч. Смесь фильтровали с помощью диатомовой земли (75 г) и осадок промывали с помощью MeOH (158 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении ($\leq 40^\circ\text{C}$) до ~3 об., затем промывали с помощью изопропилацетата (IPAc, 870 г), концентрируя до ~3 об. Затем смесь разбавляли с помощью IPAc (696 г) и добавляли 20% водный раствор Na_2CO_3 (500 г). Смесь перемешивали в течение 30-60 мин. Водный слой удаляли. Органический слой промывали с помощью воды (500 г), затем концентрировали при пониженном давлении $<45^\circ\text{C}$ до ~3 об. Указанное в заголовке промежуточное соединение получали примерно с выходом 90% в виде раствора 48,1 вес. % в IPAc.

10

Соединение 70

Оксалат (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида



15

К раствору (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (**соединения 27**) (270 мг, 0,450 ммоль) в 20 мл ACN (20 мл) добавляли щавелевую кислоту (81,0 мг, 0,900 ммоль). После добавления реакцию перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакцию концентрировали, остаток повторно растворяли в ACN и деионизированной воде и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (350 мг) в виде белого твердого вещества.

20

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4): $\delta = 8,48$ (s, 1H), 7,52-7,11 (m, 3H), 4,54-3,64 (m, 12H), 3,40-3,34 (m, 5H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,54-2,27 (m, 2H), 2,19-2,03 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 2H), 1,75-1,50 (m, 2H), 1,35-0,65 (m, 17H).

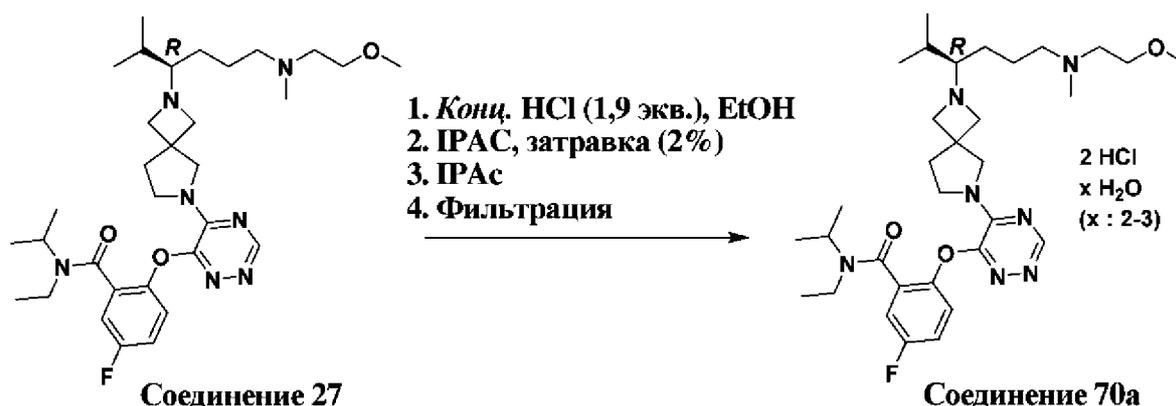
25

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ = 8,51 (s, 1H), 7,51-7,29 (m, 3H), 4,29-3,34 (m, 12H), 3,23-2,84 (m, 7H), 2,70 (s, 3H), 2,35-2,09 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 1H), 1,81-1,58 (m, 2H), 1,56-1,33 (m, 2H), 1,18-0,60 (m, 17H).

LCMS (ESI) (Способ 2): R_t = 1,969 минуты, масса/заряд найденное значение 600,4 [M+H] $^+$.

5

Получение соединения 70a



К раствору **соединения 27** (207,90 г раствора с концентрацией 48 вес. % в IPAc, 100 г активного **соединения 27**) в IPAc (360 г) добавляли EtOH (63 г) при температуре от 20 до 25°C. Затем раствор обрабатывали с помощью конц. HCl (32,9 г) в EtOH (49,5 г) в течение ~15 мин. В смесь вводили загрузку, представляющую собой кристаллическое **соединение 70a** (2 г, 2% загрузка загрузки), затем выдерживали в течение 18 ч.

10

Добавляли медленно IPAc (870 г) в течение 4 ч при температуре от 20 до 25°C и взвесь перемешивали дополнительно в течение 18 ч. После охлаждения до ~5°C продукт фильтровали, промывали с помощью IPAc (522 г) и высушивали под вакуумом при температуре 20-30°C с получением слабокристаллического **соединения 70a** в виде белого твердого вещества (выход 91,0%, 115,4 г). (Примечание: небольшое количество материала загрузки, применяемого в реакции, получали с помощью протокола реакции, аналогичного мелкомасштабным экспериментам.)

15

20

Повторная кристаллизация: Раствор слабокристаллического **соединения 70a** (100 г), EtOH (166 г), очищенную воду (21,5 г) и IPAc (178 г) перемешивали при температуре от 20 до 30°C в течение 0,5-2 ч с получением прозрачного раствора. Дополнительное количество IPAc (522 г) добавляли по каплям в течение 1~2 ч и затем в смесь вводили загрузку, представляющую собой кристаллическое **соединение 70a** (2 г, загрузка загрузки 2%). Затем смесь выдерживали в течение 18~20 ч, медленно в течение 12 ч добавляли IPAc (348 г) при температуре от 20 до 30°C и взвесь перемешивали в течение

25

дополнительных 55~60 ч. Продукт фильтровали, промывали с помощью ИРАс (158 г) и высушивали *in vacuo* при температуре 20~30°C с получением **соединения 70a** в виде белого твердого вещества (выход 85%, 85,0 г, чистый вес).

5 ¹НЯМР (DMSO-*d*₆, 400МГц): δ = 11,60 (1H, brs), 10,8 (1H, brs), 8,52 (1H, s), 7,36 (3H, m), 3,97-4,20 (7H, m), 3,64-3,71 (4H, m), 3,47 (7H, m), 3,25 (2H, m), 3,05 (3H, m), 2,73 (3H, s), 2,10-2,45 (1H, m), 1,99 (1H, m), 1,78 (2H, m), 1,55 (2H, m), 0,83-1,12 (12H, m), 0,70 (2H, m).

10 LCMS (способ 7): R_t = 0,669 мин, обнаруженное значение масса/заряд 600,5 [M+H]⁺.

Соединения 83, 84, 94, 95, 88, 89, 99, 100, 250, 251, 252, 254, 258, 396, 402:

оксалат (**R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамида

15 оксалат (**S*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамида

20 оксалат (**R*)-5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

оксалат (**S*)-5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

25 оксалат (**R*)-5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамида

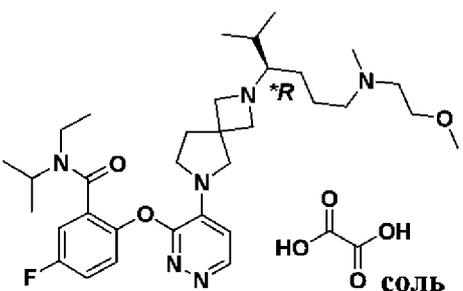
оксалат (**S*)-5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамида

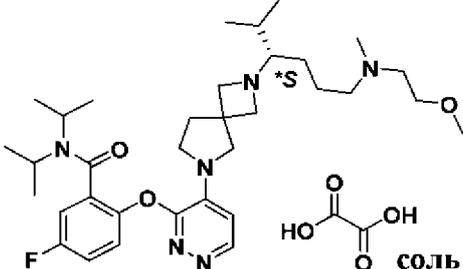
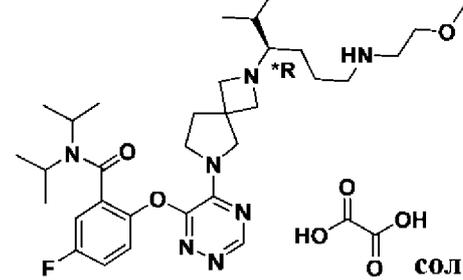
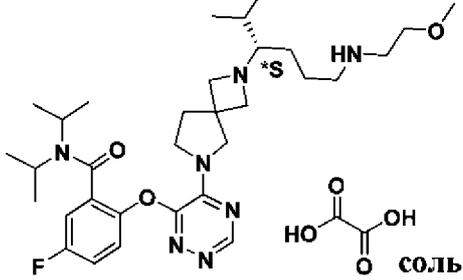
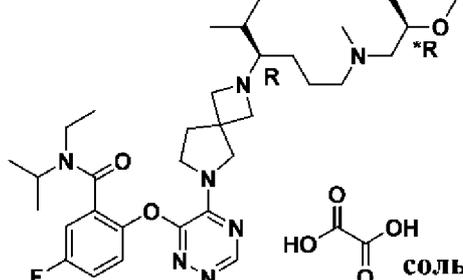
30 оксалат (**R*)-5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

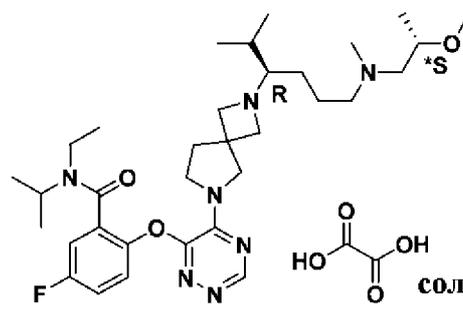
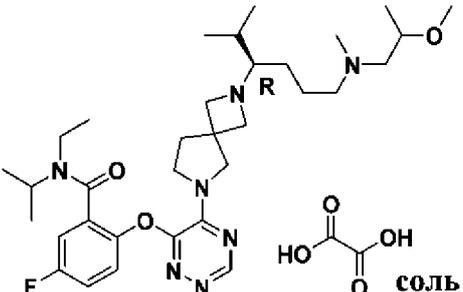
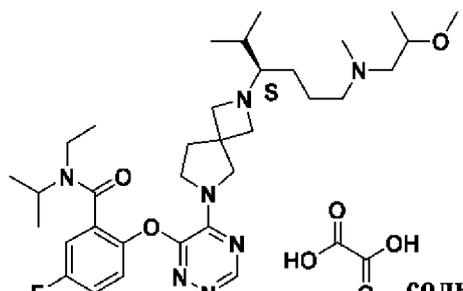
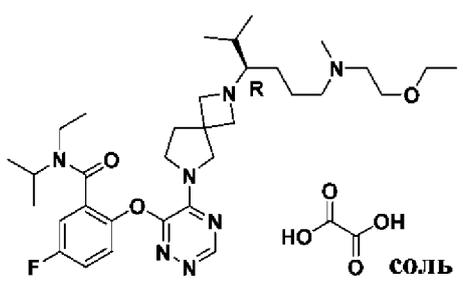
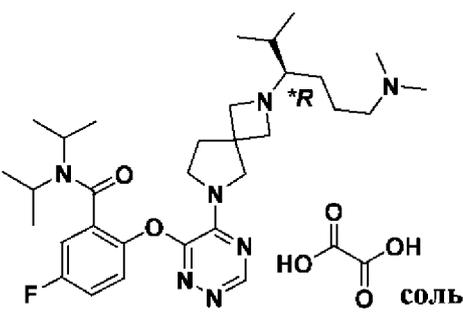
оксалат (**S*)-5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

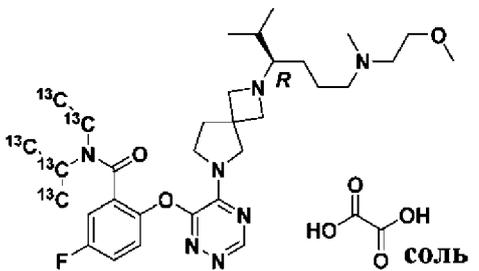
- оксалат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-6-(((**R*)-2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 5 оксалат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-6-(((**S*)-2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- оксалат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3*R*)-6-((2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- 10 оксалат *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3*S*)-6-((2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида
- оксалат (*R*)-2-((5-(2-(6-((2-этоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
- 15 изопропилбензамида
- оксалат (**R*)-2-((5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- оксалат (*R*)-*N*-(этил-¹³C₂)-5-фтор-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-(пропан-2-ил-¹³C₃)бензамида
- 20

Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 70

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
83		Соединение 107, щавелевая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 3): R_t = 5,034 минуты, масса/заряд найденное значение 599,3 [M+H]⁺.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 2): R_t = 8,596 мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
89		Соединение 118, щавелевая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,271$ минуты, масса/заряд найденное значение 613,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 5): $R_t = 5,947$ мин.</p>
99		Соединение 115, щавелевая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,224$ минуты, масса/заряд найденное значение 600,3 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 6): $R_t = 3,810$ мин.</p>
100		Соединение 116, щавелевая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,21$ минуты, масса/заряд найденное значение 600,4 $[M+H]^+$.</p> <p>Хиральная HPLC (способ 6): $R_t = 5,322$ мин.</p>
250		Соединение 248, щавелевая кислота	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,107$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 16): $R_t = 4,082$ мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
251		<p>Соединение 249, щавелевая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,141$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 16): $R_t = 4,287$ мин.</p>
252		<p>Соединение 247, щавелевая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,011$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p>
254		<p>Соединение 253, щавелевая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,054$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p>
258		<p>Соединение 257, щавелевая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,047$ минуты, масса/заряд найденное значение 614,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 16): $R_t = 4,345$ мин.</p>
396		<p>Соединение 105, щавелевая кислота</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,071$ минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 4): $R_t = 1,364$ мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
402		Соединение 401, щавелевая кислота	LC-MS (ESI) (Способ 5): R _t = 1,500 минуты, масса/заряд найденное значение 605,3 [M+H] ⁺ .

Соединения 13, 16, 71, 136, 139, 153, 156, 160, 164, 166, 169, 173, 274, 275, 276, 279, 282, 285, 178, 180, 190, 192, 194, 196, 198, 200, 202, 204, 310, 311, 312, 313, 318, 329, 360, 375, 376, 379, 380, 383, 388, 411:

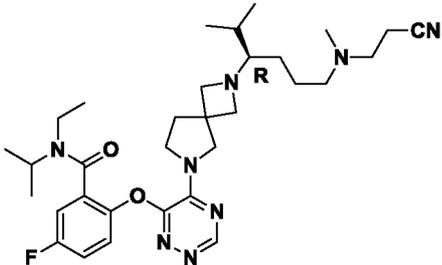
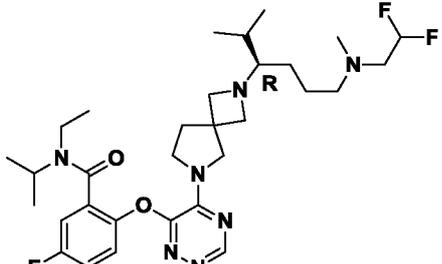
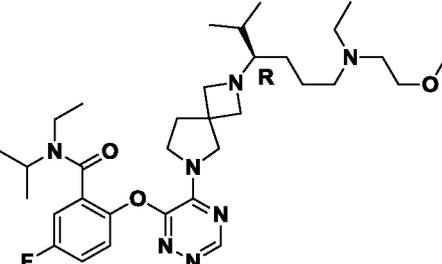
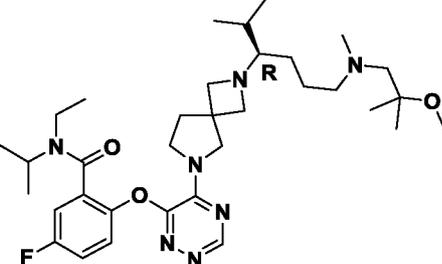
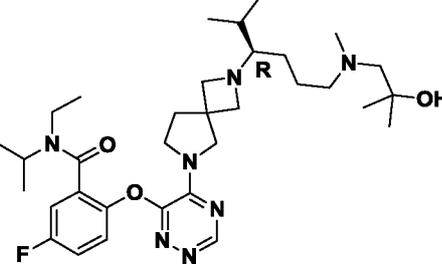
- 5 (R)-2-((5-(2-(6-((2-цианоэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
- (R)-2-((5-(2-(6-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид
- 10 (R)-N-этил-2-((5-(2-(6-(этил(2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид
- (R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метокси-2-метилпропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 15 (R)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид
- N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-((R)-6-(((R)-1-метоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 20 N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-((R)-6-(((S)-1-метоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 25 (R)-2-((5-(2-(6-((1,3-диметоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

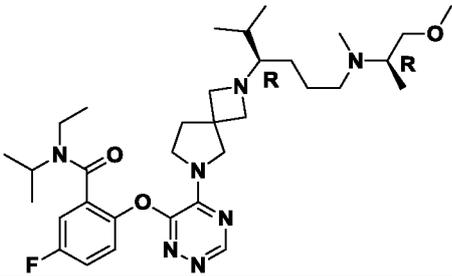
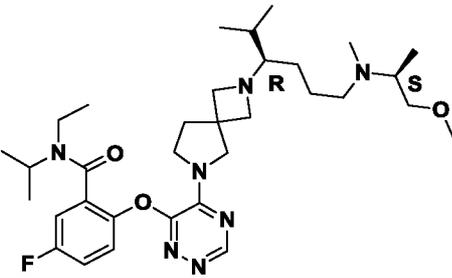
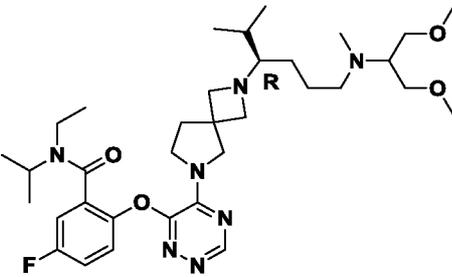
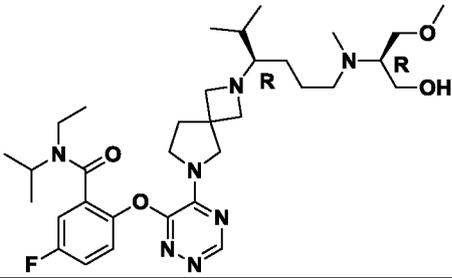
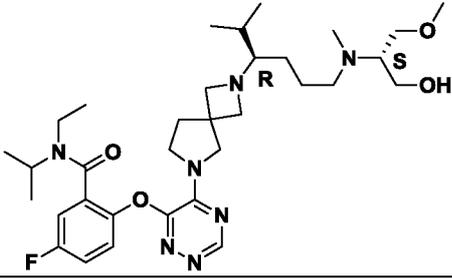
- N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- 5 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3*R*)-6-((3-гидрокси-2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- 10 2-((5-(2-((3*R*)-6-((2,3-диметоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- (**R*)-*N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-((3-гидроксипропил)(метил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- 15 (**R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(1-((3-метоксипропил)(метил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- (**R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(1-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 20 (**R*)-2-((5-(2-(1-((3-амино-3-оксопропил)(метил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- 25 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-2-гидрокси-3-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- форма *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-2-гидрокси-3-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 30 2-((5-(2-((3*R*)-6-((4-(диметиламино)-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

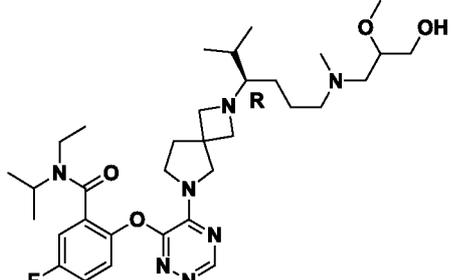
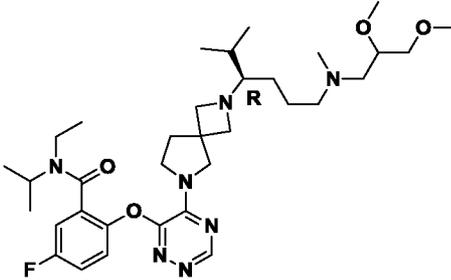
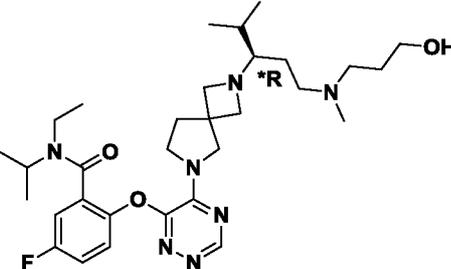
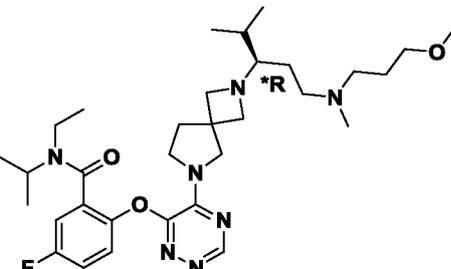
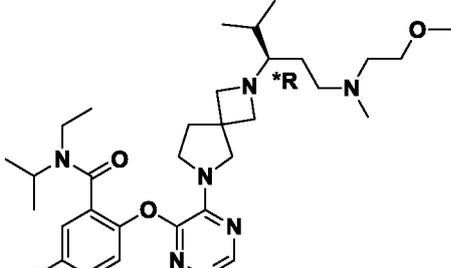
- 2-((5-(2-((3*R*)-6-((3-(диметиламино)-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- 5 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(метил(*R*)-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(метил(*S*)-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 10 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(метил(*R*)-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(метил(*S*)-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 15 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-4-амино-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-4-амино-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 20 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-3-амино-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 25 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-3-амино-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 2-((5-(2-((3**R*,5**R*)-6-(диметиламино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- 30 *N*-этил-2-((5-(2-((3**R*,5**R*)-6-(этил(метил)амино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

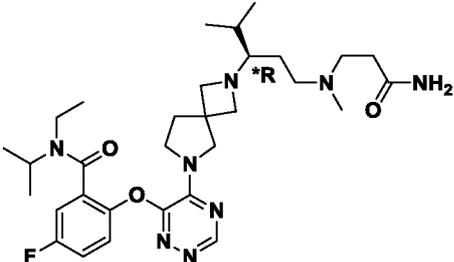
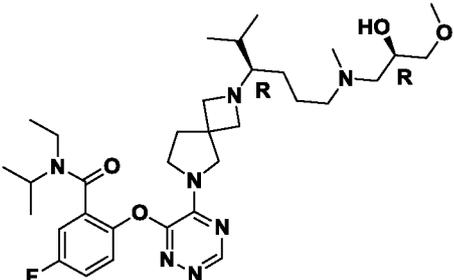
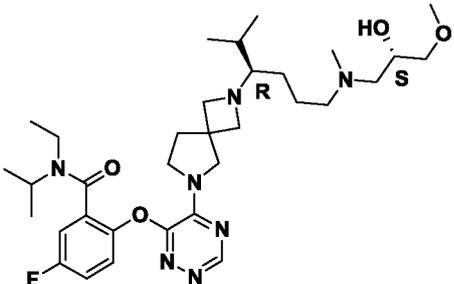
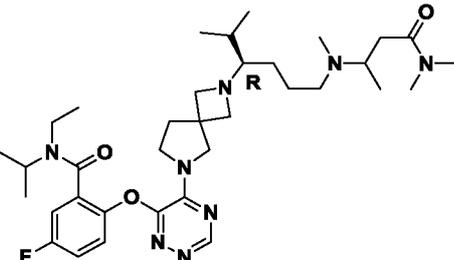
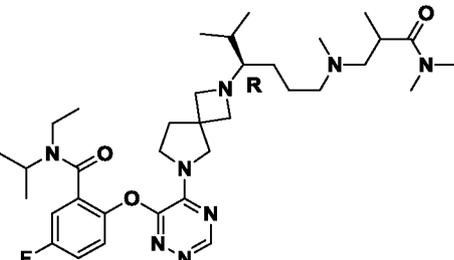
- 2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-(диметиламино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид
- 5 N-этил-2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-(этил(метил)амино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-
2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-
изопропилбензамид
- N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-
ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид
- 10 2-((5-(2-(6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид
- 2-((5-(2-(6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамид
- 15 2-((5-(2-((3*S,5*S)-6-(диметиламино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид
- 2-((5-(2-((3*S,5*R)-6-(диметиламино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
20 изопропилбензамид
- N-этил-2-((5-(2-((3*S,5*S)-6-(этил(метил)амино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-
2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-
изопропилбензамид
- 25 N-этил-2-((5-(2-((3*S,5*R)-6-(этил(метил)амино)-5-метокси-2-метилгексан-3-ил)-
2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-
изопропилбензамид
- N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(5-гидрокси-2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-
2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид
- 30 2-((5-(2-(6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамид
- формиат (R)-2-((3-хлор-5-(2-(6-(диметиламино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамида

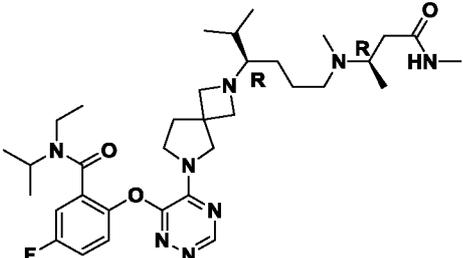
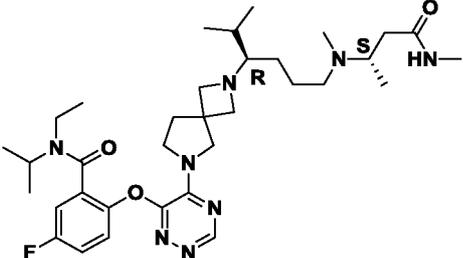
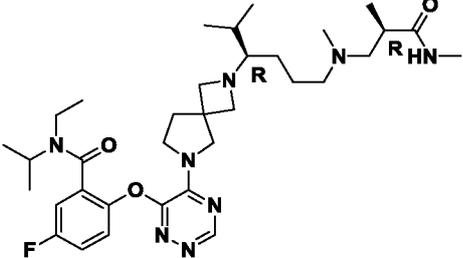
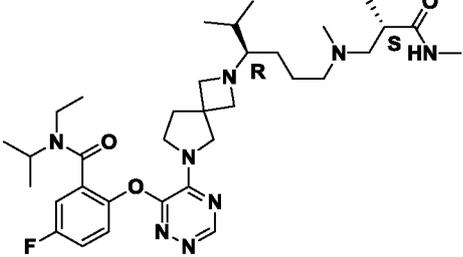
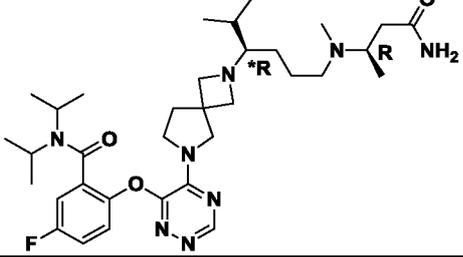
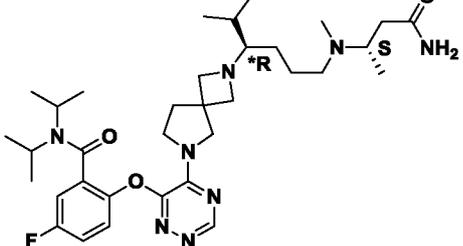
Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 27 с помощью способа А

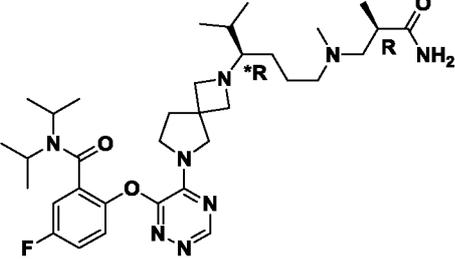
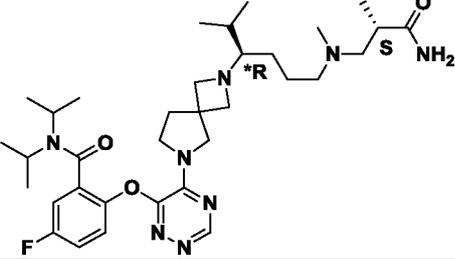
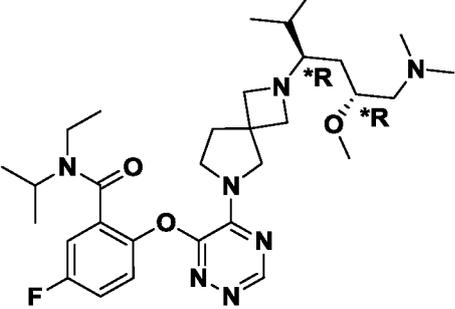
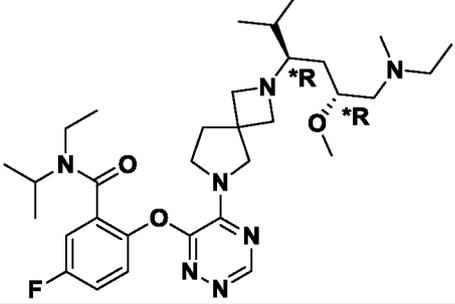
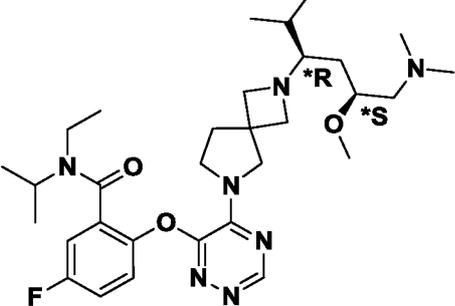
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
13		Соединение 12	LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,897$ минуты, масса/заряд найденное значение $595,3 [M+H]^+$.
16		Соединение 15	LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,893$ минуты, масса/заряд найденное значение $606,3 [M+H]^+$.
71		Соединение 11	LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,002$ минуты, масса/заряд найденное значение $614,4 [M+H]^+$. SFC (способ 6): $R_t = 1,382$ мин.
136		Соединение 134	
139		Соединение 138	

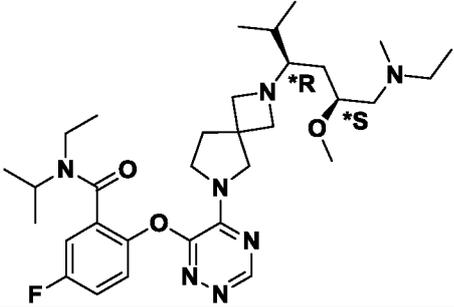
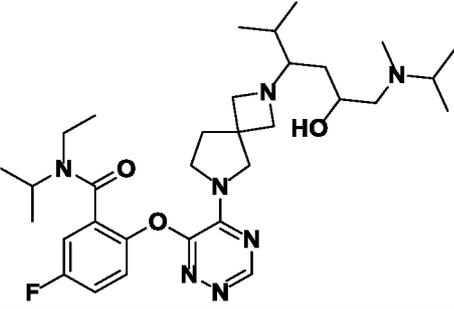
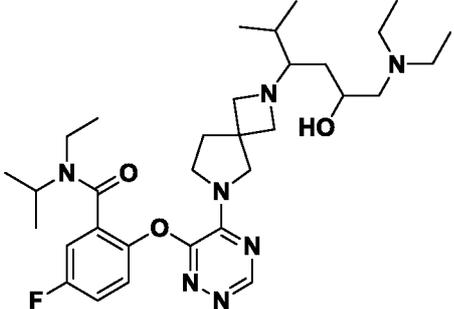
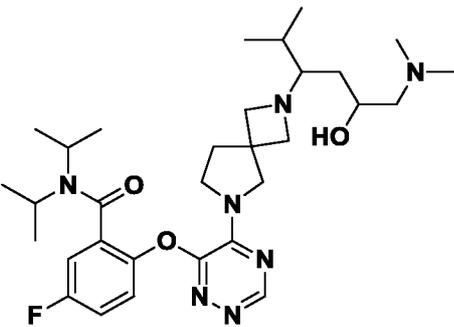
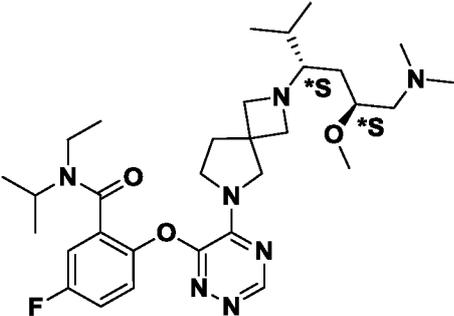
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
153		Соединение 111	
156		Соединение 155	
160		Соединение 158	
164		Соединение 162	
166		Соединение 163	

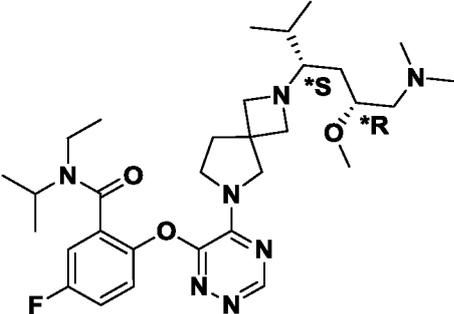
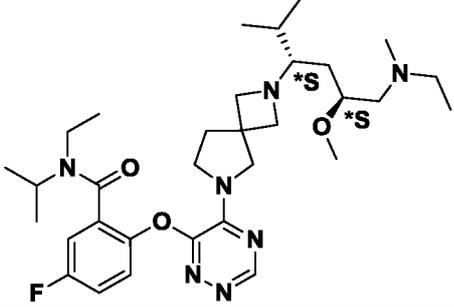
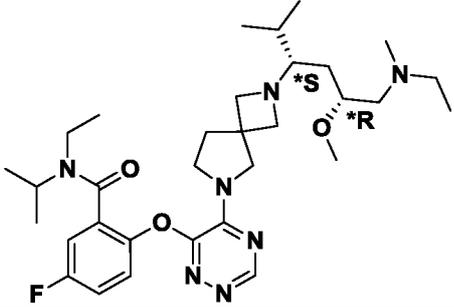
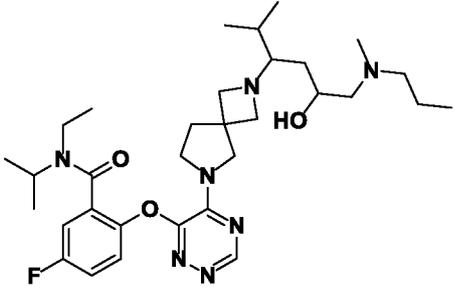
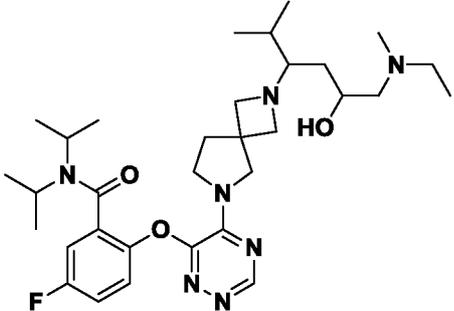
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
169		Соединение 168	
173		Соединение 171	
274		Соединение 273	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,969$ минуты, масса/заряд найденное значение $586,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (способ 13): $R_t = 2,031$ мин.</p>
275		Соединение 271	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,031$ минуты, масса/заряд найденное значение $600,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 3): $R_t = 3,479$ мин.</p>
276		Соединение 227	<p>LC-MS (ESI) (Способ 6): $R_t = 2,98$ минуты, масса/заряд найденное значение $586,2 [M+H]^+$.</p>

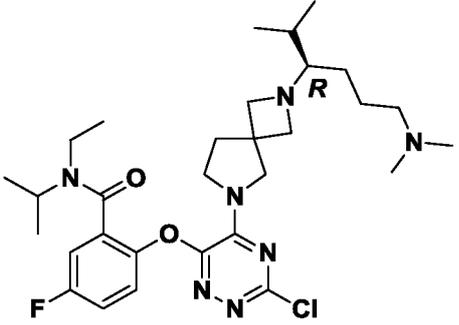
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
279		Соединение 277	
282		Соединение 281	
285	 <p data-bbox="459 1205 657 1238">формиатная соль</p>	Соединение 284	<p data-bbox="1121 945 1402 1070">LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 4,980$ минуты, масса/заряд найденное значение $630,3 [M+H]^+$.</p> <p data-bbox="1121 1131 1402 1191">SFC (Способ 13): $R_t = 1,993$ мин.</p>
178		Соединение 288	
180		Соединение 289	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
190		Соединение 290	
192		Соединение 291	
194		Соединение 292	
196		Соединение 293	
198		Соединение 294	
200		Соединение 295	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
202		Соединение 296	
204		Соединение 297	
310		Соединение 308	
311		Соединение 308	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,032$ минуты, масса/заряд найденное значение $630,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 24): $R_t = 1,955$ мин.</p>
312		Соединение 309	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
313		Соединение 309	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,048 минуты, масса/заряд найденное значение 630,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (Способ 24): R_t = 1,937 мин.</p>
318		Соединение 317	
329		Соединение 328	
360		Соединение 359	
375		Соединение 373	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
376		Соединение 374	
379		Соединение 373	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,039$ минуты, масса/заряд найденное значение $600,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 24): $R_t = 1,907$ мин.</p>
380		Соединение 374	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,047$ минуты, масса/заряд найденное значение $600,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 24): $R_t = 1,922$ мин.</p>
383		Соединение 317	
388		Соединение 359	

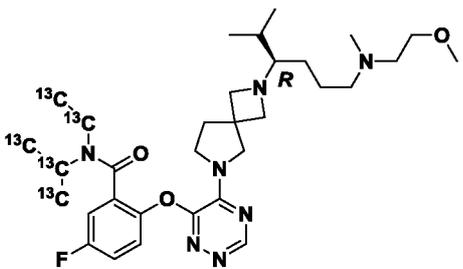
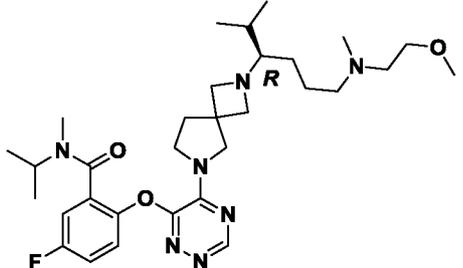
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
411	 <p>формиатная соль</p>	Соединение 406	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,376$ минуты, масса/заряд найденное значение $590,3 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 13): $R_t = 1,823$ мин.</p>

Соединения 401, 415:

5 *(R)*-*N*-(этил- $^{13}C_2$)-5-фтор-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-(пропан-2-ил- $^{13}C_3$)бензамид

(R)-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-метилбензамид

Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 27 с помощью способа С

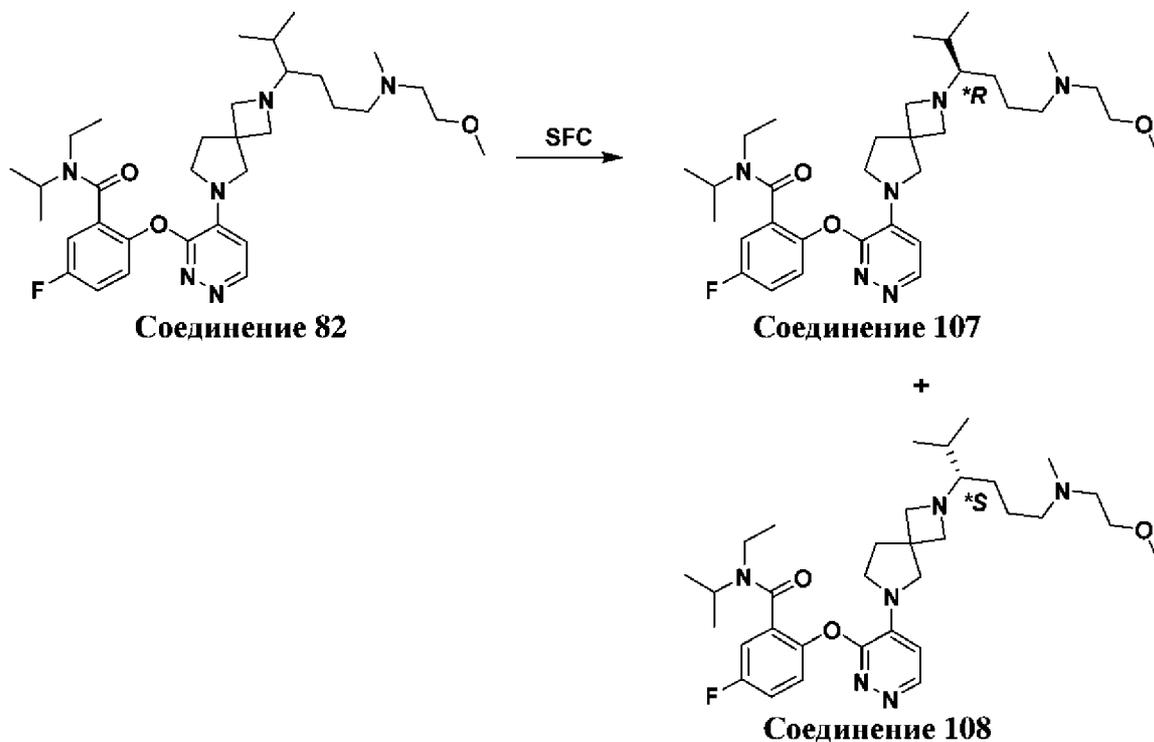
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Подробная информация о спектрах
401		Соединение 400	
415		Соединение 414	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,851$ минуты, масса/заряд найденное значение $586,5 [M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 13): $R_t = 1,772$ мин.</p>

Соединения 107, 108:

(*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамид

(*S)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-

5 метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамид



N-Этил-5-фтор-N-изопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамид (соединение 82)

(47,0 мг) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IE

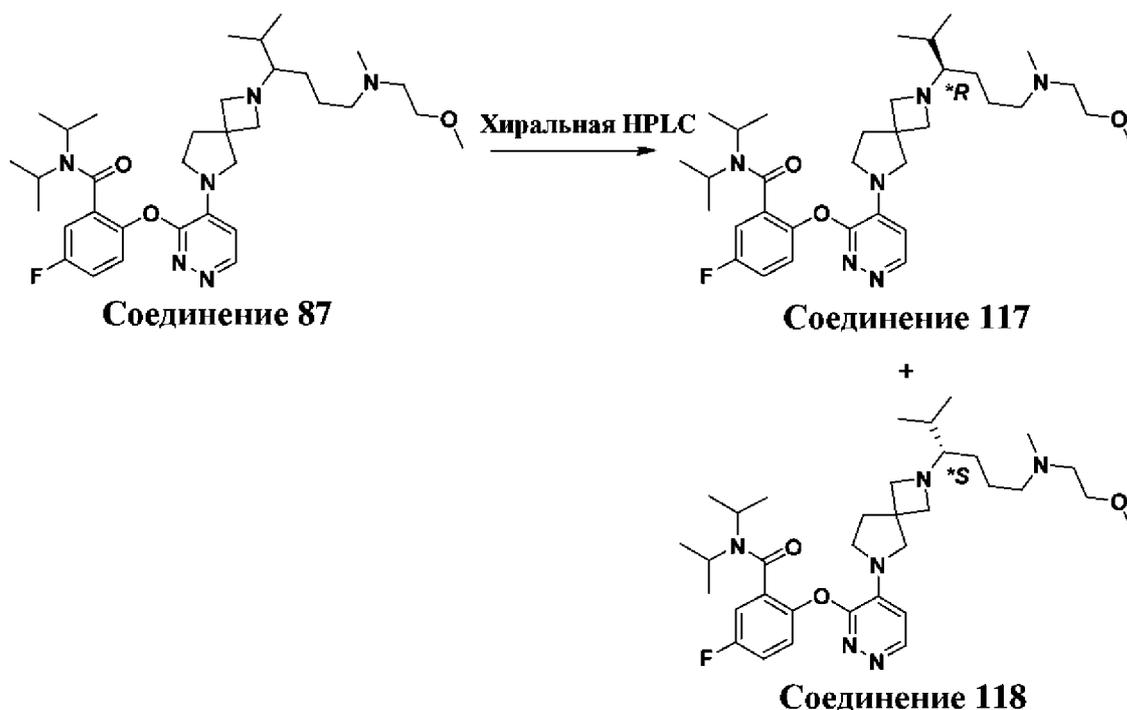
10 (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; элюент: 100% MeOH (0,1% аммиак); скорость потока: 25 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений: **соединения 107** (19,0 мг, 40%) и **соединения 108** (21,2 мг, 45%) в виде белых твердых веществ.

Соединения 117, 118:

(*R)-5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамид

(*S)-5-фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-

метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамид

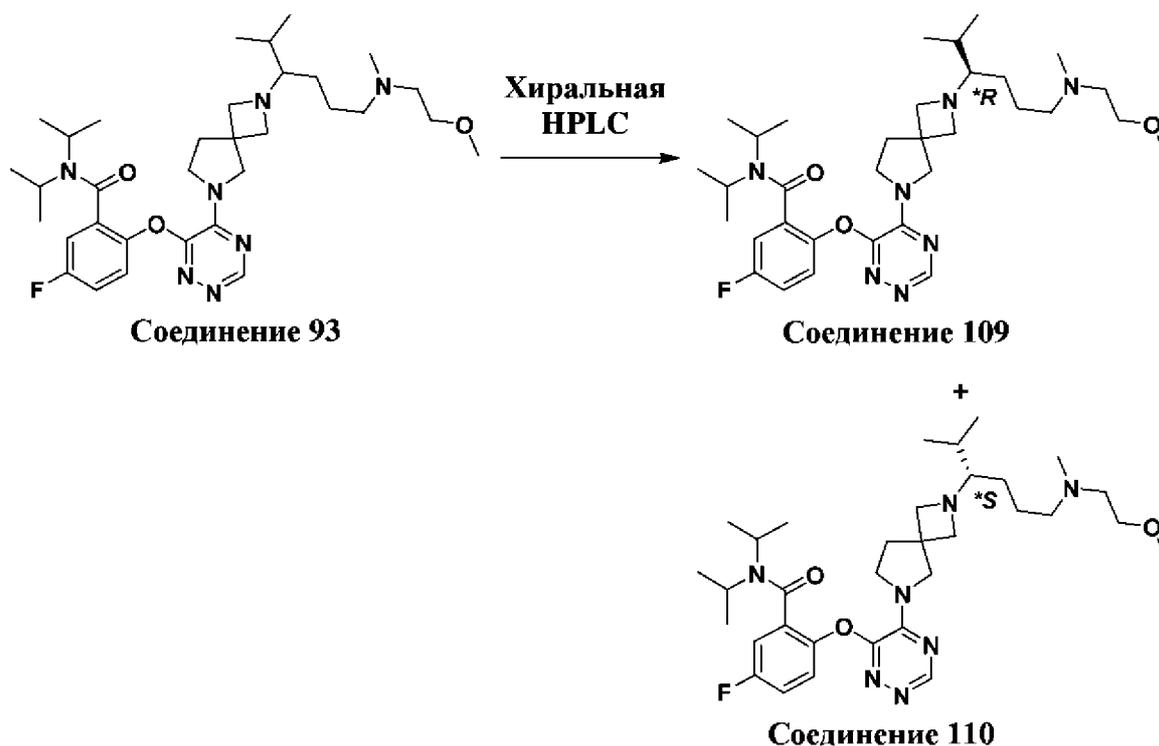


5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамид (**соединение 87**) (300 мг) очищали с помощью хиральной HPLC с использованием CHIRALPAK AD-H (колонка: 5×25 см, 10 мкм; изократическое элюирование: н-гексан/EtOH/DEA = 90/10/0,1 (об./об./об.); скорость потока: 60 мл/мин, температура: 35°C) с получением указанных в заголовке соединений: **соединения 117** (122,8 мг) и **соединения 118** (137,0 мг), оба – в виде белого твердого вещества.

Соединения 109, 110:

(*R)-5-фтор-N,N-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

5 (*S)-5-фтор-N,N-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

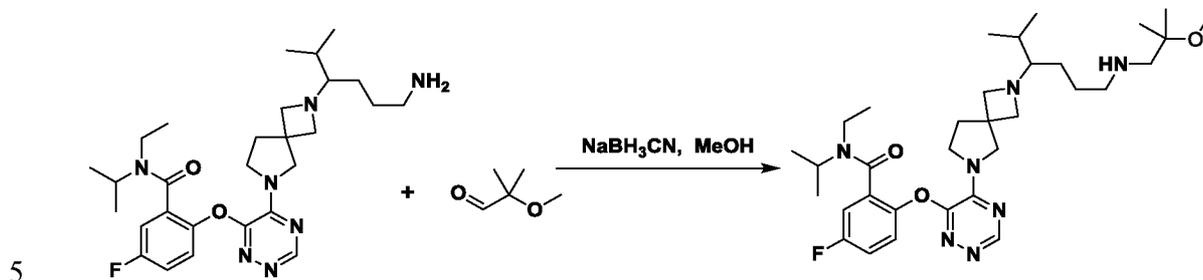


10 5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (**соединение 93**) (110 мг) сначала отделяли с помощью хиральной препаративной HPLC с использованием DAICEL CHIRALPAK AD (колонка: 5×25 см, 10 мкм; подвижная фаза: А: н-гексан, В: этанол/DEА = 10/0,1 (об./об.), А:В = 90:10 при 60 мл/мин; температура колонки: 38°C) и дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с

15 использованием Phenomenex Gemini NX (колонка: 75 x 30 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃), В: АСN, градиент от 50% В до 80% В; скорость потока: 25 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений: **соединения 109** (27 мг) и **соединения 110** (27 мг).

Соединение 69

***N*-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метокси-2-метилпропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид**



NaBH₃CN (42 мг, 0,666 ммоль) добавляли к смеси 2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (**соединения 3**) (200 мг, 0,333 ммоль) и 2-метокси-2-метилпропаналь (72 мг, 0,333 ммоль) в MeOH (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и повышали основность с помощью 10% водн. раствора K₂CO₃. Органический слой декантировали, фильтровали с помощью Chromabond® и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали дважды с помощью хроматографии на силикагеле (24 г, SiOH с зернами неправильной формы; подвижная фаза: градиент от 0,3% NH₄OH, 3% MeOH, 97% DCM до 1% NH₄OH, 10% MeOH, 90% DCM). Чистые фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением указанного в заголовке соединения (68 мг, 33% выход).

10

15

LC-MS (ESI) (Способ 4): R_t = 2,39 минуты, масса/заряд найденное значение 614,8 [M+H]⁺.

20

Соединения 14, 17, 255, 82, 87:

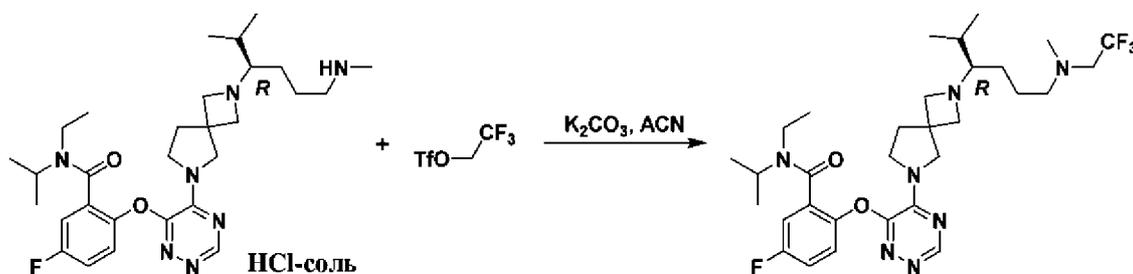
(*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-((3,3,3-трифторпропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

25 **(*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-((2,2,2-трифторэтил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид**

Прим. №	Структура	Исходные вещества	Условия	Подробная информация о спектрах
87		Соединение 86, 1,1,2-триметоксиэтан, HCl	NaBH ₃ CN, AcOH, EtOH	

Соединение 21

(R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



Смесь гидрохлорида **(R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (соединения 19)** (50 мг, 0,086 ммоль), 2,2,2-

10 трифторэтилтрифторметансульфоната (60,2 мг, 0,259 ммоль) и K₂CO₃ (112 мг, 0,865 ммоль) в ACN (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini-NX (колонка: 80 x 40 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: вода (0,05% аммиак + 10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, при

15 условии градиента В/А от 52% В до 82%) с получением указанного в заголовке соединения (12,06 мг, чистота 97%, выход 22%) в виде коричневого масла.

LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,345 минуты, масса/заряд найденное значение 624,3 [M+H]⁺.

Соединения 15, 23, 247, 253:

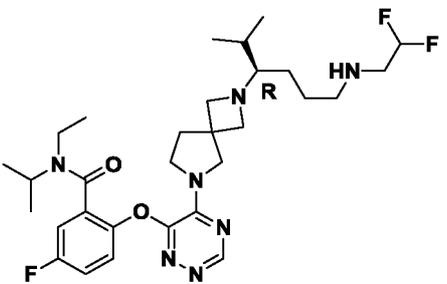
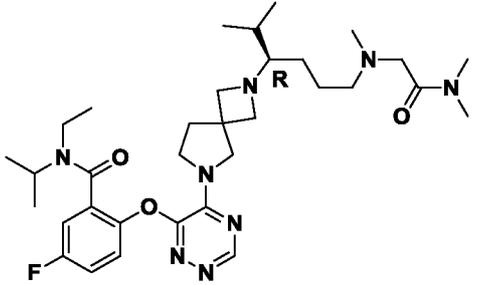
(*R*)-2-((5-(2-(6-((2,2-дифторэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
 изопропилбензамид

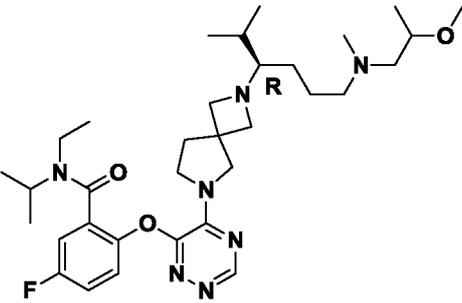
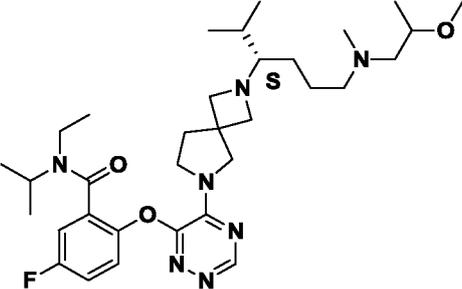
5 (*R*)-2-((5-(2-(6-((2-(диметиламино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-
 2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
 изопропилбензамид

10 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3*R*)-6-((2-метоксипропил)(метил)амино)-2-
 метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
 ил)окси)бензамид

N-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3*S*)-6-((2-метоксипропил)(метил)амино)-2-
 метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-
 ил)окси)бензамид

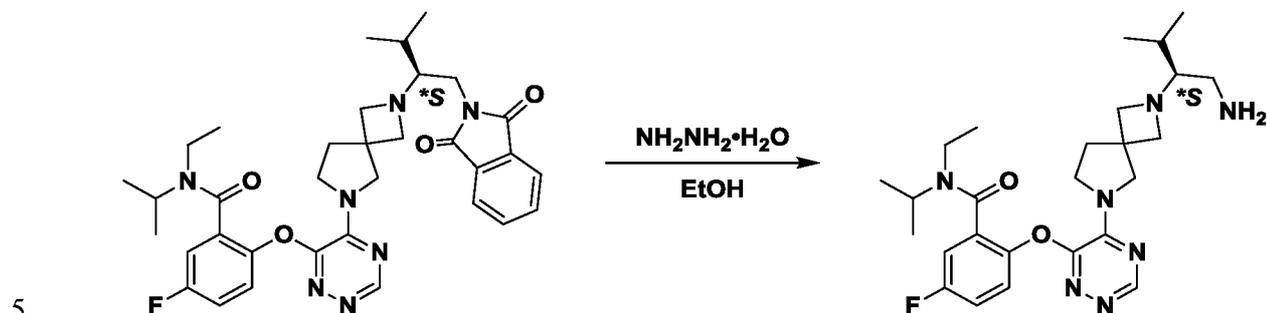
15 Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше
 для соединения 21

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия	Подробная информация о спектрах
15		Соединение 65, 2,2- дифторэтилтрифт- орметансульфона т	DIEA, DMF, 40°C	LC-MS (ESI) (Способ 2): R _t = 3,025 минуты, масса/заряд найденное значение 592,3 [M+H] ⁺ .
23		Соединение 19, 2-хлор- <i>N,N</i> - диметилацетамид	K ₂ CO ₃ , MeOH	LC-MS (ESI) (Способ 1): R _t = 2,875 минуты, масса/заряд найденное значение 627,3 [M+H] ⁺ .

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Условия	Подробная информация о спектрах
247		Соединение 19, промежуточное соединение 139	Cs ₂ CO ₃ , NaI, DMF	
253		Соединение 20, промежуточное соединение 139	Cs ₂ CO ₃ , NaI, DMF	

Соединение 24

(*S)-2-((5-(2-(1-Амино-3-метилбутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



10 К раствору (*S)-2-((5-(2-(1-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-3-метилбутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензида (**промежуточного соединения 18**) (0,05 г, 0,079 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли гидроксид гидразиния (0,127 г, 3,97 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC с использованием Boston Prime (колонка: C18 150 x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: вода (0,04% аммиак + 10 мМ NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 30 мл/мин, при условии градиента В/А от 25% до 55%) с получением указанного в

заголовке соединения (5,74 мг, чистота 99,5%, выход 14,4%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,94$ минуты, масса/заряд найденное значение 500,4 $[M+H]^+$.

5 **SFC (способ 7):** $R_t = 5,183$ мин.

Соединение 25

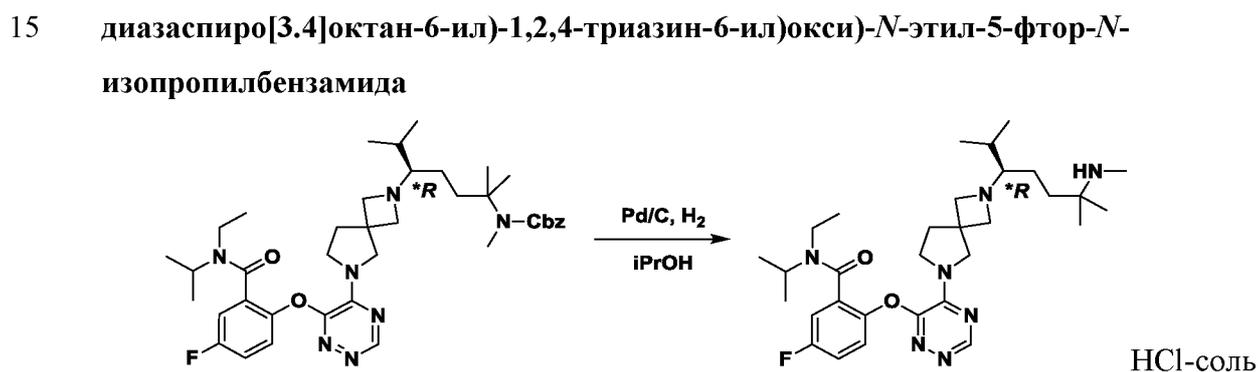
(*R)-2-((5-(2-(1-Амино-3-метилбутан-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

10 Следующее соединение синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 24

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
25		промежуточное соединение 17	LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,91$ минуты, масса/заряд найденное значение 500,4 $[M+H]^+$. SFC (способ 7): $R_t = 3,879$ мин.

Соединение 35

Гидрохлорид (*R)-2-((5-(2-(2,6-диметил-6-(метиламино)гептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида



К смеси бензил-(*R)-5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-

20 ил)(метил)карбамата (**промежуточного соединения 40**) (210 мг, 0,298 ммоль) и HCl (18 мкл, 0,22 ммоль) в *i*-PrOH (5 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10%) в атмосфере Ar.

Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H₂ (15

фунтов/кв. дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini-NX (колонка: 150 x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,05% HCl), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 35 мл/мин, при условии градиента В/А от 3% до 29%) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, чистота 98%, выход 92%) в виде белого твердого вещества.

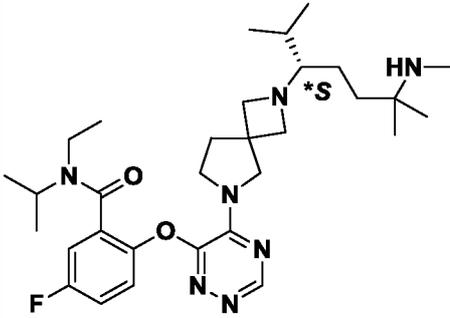
LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 2,040 минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 [M+H]⁺.

10 **SFC (способ 8):** R_t = 2,145 мин.

Соединение 36

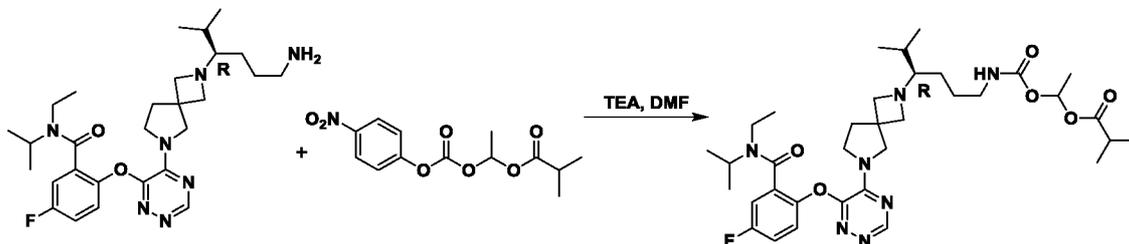
Гидрохлорид (*S)-2-((5-(2-(2,6-диметил-6-(метиламино)гептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамида

Следующее соединение синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 35

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
36	 <p>HCl-соль</p>	промежуточное соединение 41	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 1,970 минуты, масса/заряд найденное значение 570,3 [M+H]⁺.</p> <p>SFC (Способ 8): R_t = 2,347 мин.</p>

Соединение 39

1-(((*R*)-4-(6-(6-(2-(Этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамоил)окси)этилизобутират



5

Смесь (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (**соединения 64**) (150 мг, неочищенного), 1-(((4-нитрофенокси)карбонил)окси)этилизобутирата (102 мг, 0,343 ммоль) и TEA (144 мг, 1,42 ммоль) в безводном DMF (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием Boston Prime (колонка: C18 150 x 30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,04% аммиак + 10 mM NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, при условии градиента В/А от 55% до 85%) с получением указанного в заголовке соединения (82,20 мг) в виде желтого твердого вещества. LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,901 минуты, масса/заряд найденное значение 686,3 [M+H]⁺.

10

15

Соединения 40, 41, 42:

20

1-(((*R*)-4-(6-(6-(2-(Этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамоил)окси)этилизобутират

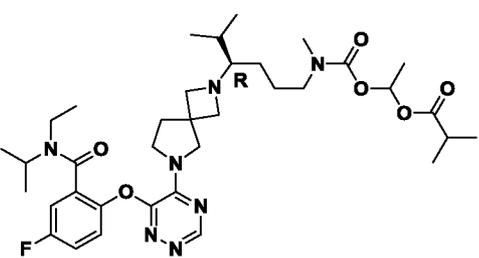
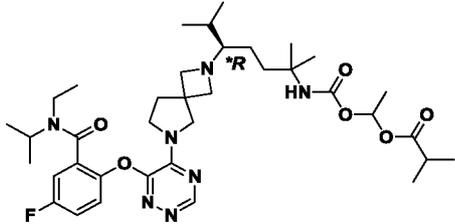
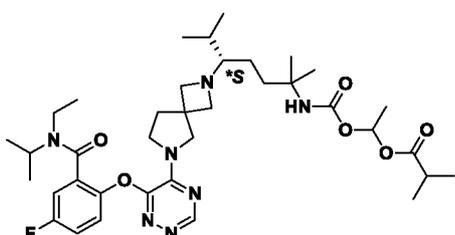
25

формиат 1-(((*R*)-5-(6-(6-(2-(Этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамоил)окси)этил изобутирата

1-(((*S*)-5-(6-(6-(2-(Этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамоил)окси)этилизобутират

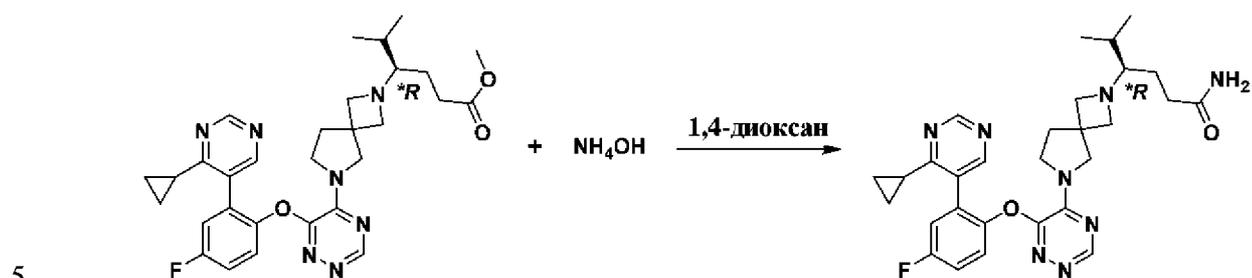
30

Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 39

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
40		Соединение 19	LC-MS (ESI) (способ 2): $R_t = 2,990$ минуты, масса/заряд найденное значение $700,3 [M+H]^+$.
41	 форматная соль	Соединение 30	LC-MS (ESI) (способ 3) $R_t = 5,523$ минуты, масса/заряд найденное значение $714,3 [M+H]^+$.
42		Соединение 31	LC-MS (ESI) (Способ 3): $R_t = 5,516$ минуты, масса/заряд найденное значение $714,4 [M+H]^+$.

Соединение 43

(*R)-4-(6-(6-(2-(4-Циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексанами́д



К смеси метил-(*R)-4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексаноата (**промежуточного соединения 48**) (110 мг, 0,178 ммоль) в NH_4OH (10 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавляли NH_4Cl (95 мг, 1,78 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $40^\circ C$ в течение 16 ч.

10 После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали посредством препаративной HPLC с использованием Boston Prime (колонка: C18 150 x 30 мм, 5 мкм; элюент: ACN/ H_2O (0,04% аммиак + 10 mM NH_4HCO_3) от 30%

до 60% (об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.

LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,287$ минуты, масса/заряд найденное значение 547,2 $[M+H]^+$.

5 **SFC (способ 9):** $R_t = 6,275$ мин.

Соединение 44

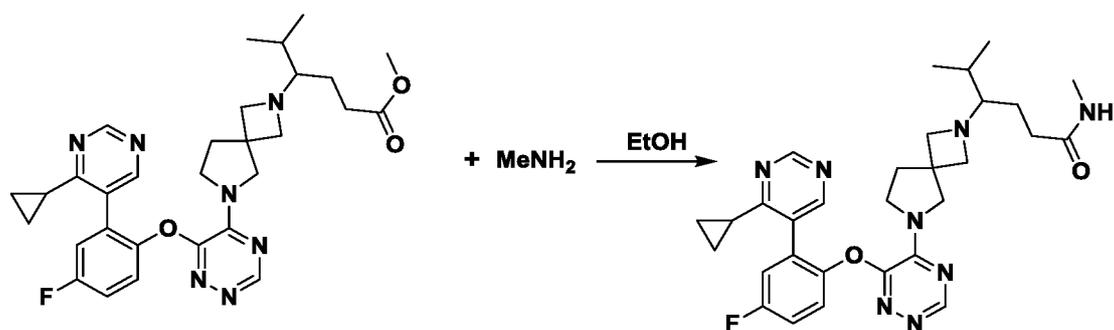
Следующее соединение синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 43

Соед. №	Структура	Исходные вещества	Подробная информация о спектрах
44		промежуточное соединение 49	LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,292$ минуты, масса/заряд найденное значение 547,2 $[M+H]^+$. SFC (Способ 9): $R_t = 7,506$ мин.

10

Соединение 50

4-(6-(6-(2-(4-Циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-N,5-диметилгексанамид



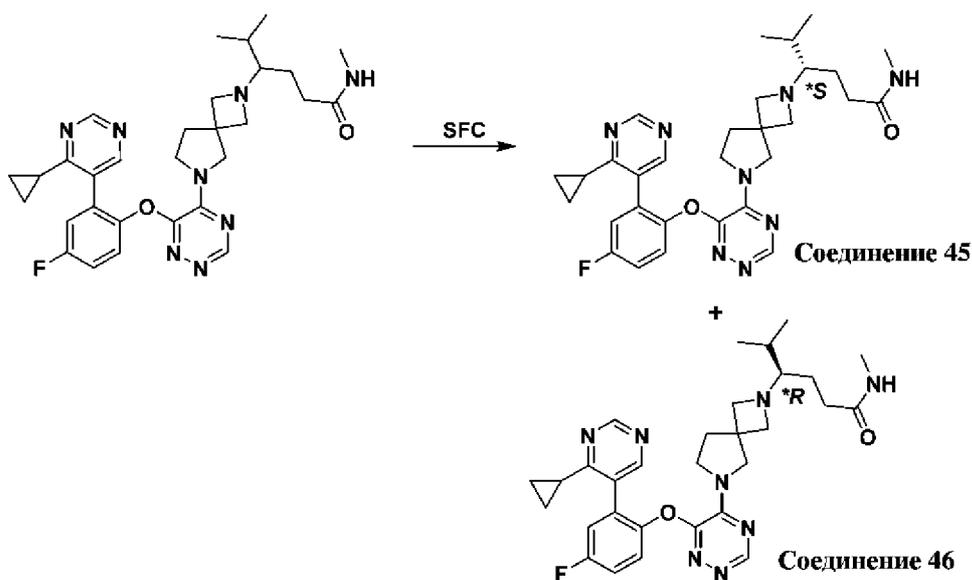
15 Гидрохлорид метанамина (600 мг, 8,89 ммоль) добавляли в раствор, состоящий из метил-4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексаноата (**промежуточного соединения 47**) (500 мг, 0,890 ммоль) в $MeNH_2/EtOH$ (33%, 20 мл). Реакционную смесь перемешивали при $80^\circ C$ в течение 5 ч. После охлаждения до к. т. реакционную смесь концентрировали

20 при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью FCC ($DCM/MeOH = 10:1$) с получением

указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 18%) в виде желтого твердого вещества.

Соединения 45 и 46:

- 5 **(*S)-4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-N,5-диметилгексанамид**
(*R)-4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-N,5-диметилгексанамид



- 10 4-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-N,5-диметилгексанамид (**соединение 50**) (250 мг, 0,446
ммоль) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK AS (250 x 30
мм, 10 мкм) (элюент: сверхкритический CO₂ в EtOH (0,1% об./об. аммиак) 20/20,
об./об.) с получением указанных в заголовке соединений: **соединения 45** (81,10 мг,
15 чистота 98%, выход 32%) и **соединения 46** (72,53 мг, чистота 98%, выход 28%) обоих в
виде белого твердого вещества.

Соединение 45

LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,323 минуты, масса/заряд найденное значение 561,2
[M+H]⁺.

- 20 **SFC (Способ 10):** R_t = 3,880 мин.

Соединение 46

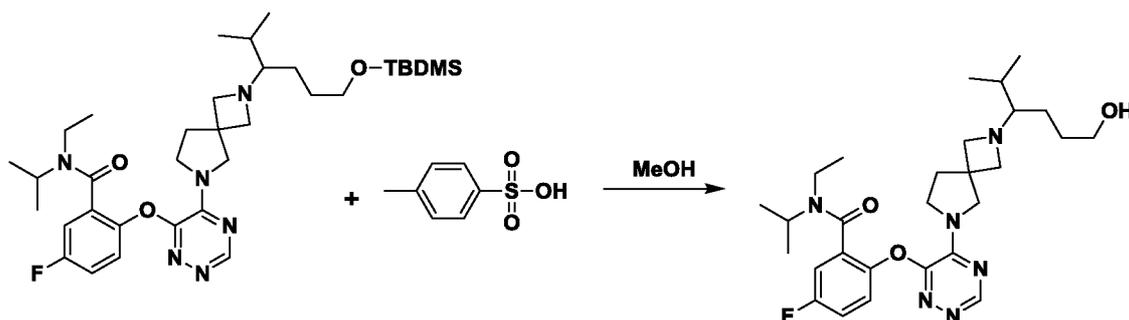
LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,353$ минуты, масса/заряд найденное значение 561,2 [M+H]⁺.

SFC (Способ 10): $R_t = 3,707$ мин.

5

Соединение 49

N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид



10 К раствору 2-((5-(2-(6-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (**промежуточного соединения 55**) (217 мг, 0,338 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли 4-метилбензолсульфовую кислоту (203 мг, 1,18 ммоль).

15 Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini NX-C18 (колонка: 75 x 30мм, 3 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,04% аммиак + 10 mM NH₄HCO₃) от 35% до 60% (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, выход 25%) в виде белого твердого вещества.

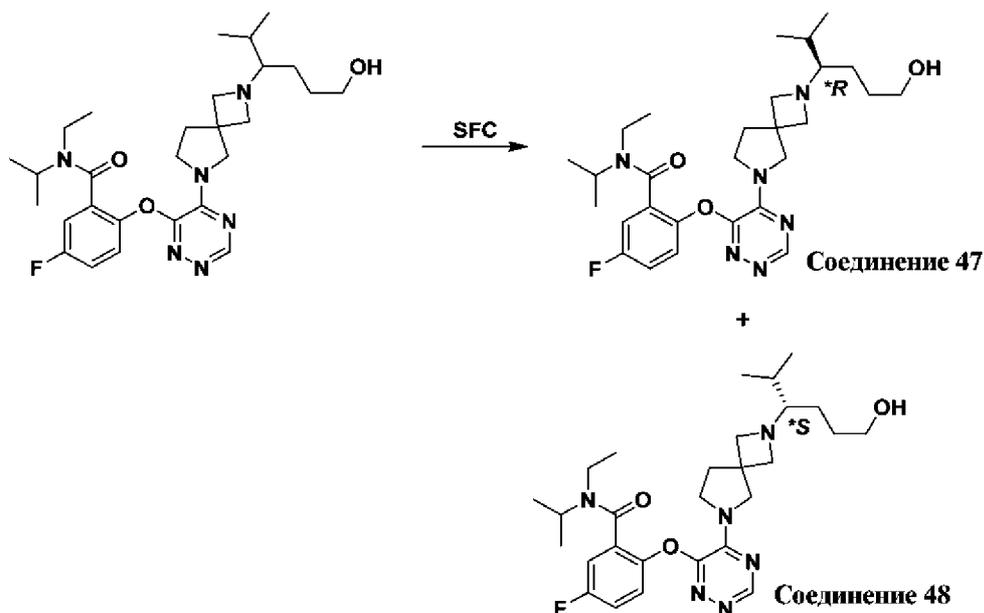
20

Соединения 47 и 48:

(**R*)-*N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид

(**S*)-*N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-

25 diaзаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид



N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид (**соединение 49**) (45,0 мг, 0,0850 ммоль) дополнительно очищали с помощью SFC с использованием DAICEL

- 5 CHIRALPAK IG (250 x 30 мм, 10 мкм) (элюент: от 40% до 40% (об./об.) сверхкритический CO₂ в EtOH с 0,1% аммиаком) с получением указанных в заголовке соединений: **соединения 47** (17,38 мг, 39% выход) и **соединения 48** (15,79 мг, 35% выход), оба – в виде белого твердого вещества.

Соединение 47

- 10 **LCMS (ESI) (Способ 1):** R_t = 3,240 минуты, масса/заряд найденное значение 529,2 [M+H]⁺.

SFC (Способ 11): R_t = 4,778 минуты

Соединение 48

- 15 **LCMS (ESI) (Способ 1):** R_t = 3,212 минуты, масса/заряд найденное значение 529,3 [M+H]⁺.

SFC (Способ 11): R_t = 5,161 мин.

Соединение 64

(R)-2-((5-(2-(6-Амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



- 5 К раствору *трет*-бутил-(R)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамата (соединения 62) (550 мг, 0,876 ммоль) в DCM (4 мл) медленно добавляли TFA (4 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток разбавляли
- 10 в DCM (40 мл) и значение pH регулировали до около 12 с помощью водн. раствора NaOH (2 М, 16 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (10 мл x 2). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно
- 15 на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 97

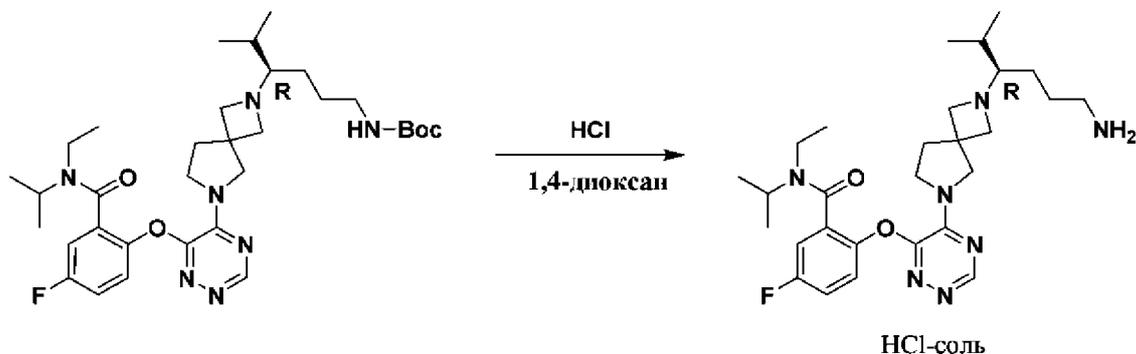
2-((5-(2-(6-Амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид

- 20 Следующее соединение синтезировали аналогичным способом, как описано выше для соединения 64

Соед. №	Структура	Исходное вещество
97		Соединение 96

Соединение 65

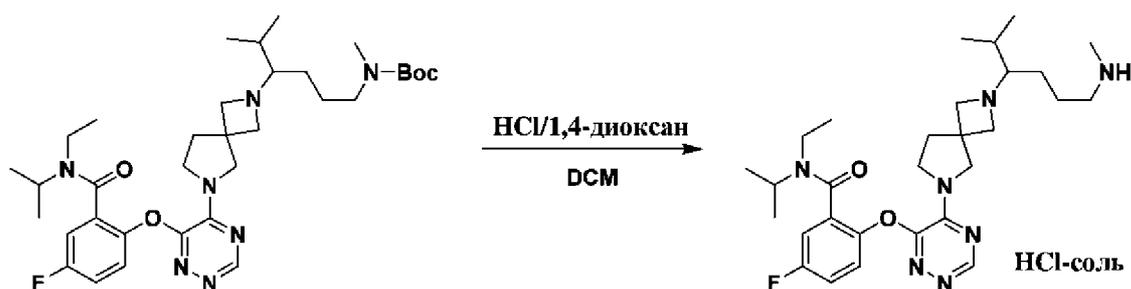
Гидрохлорид (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида



- 5 К раствору *tert*-бутил-(*R*)-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамата (соединения 62) (250 мг, 0,398 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли раствор 4 М HCl в диоксане (10 мл, 40 ммоль), полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в
- 10 заголовке соединения (220 мг, неочищенного, HCl-соль) в виде желтого масла, которое применяли непосредственно в следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 67

- 15 Гидрохлорид *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида



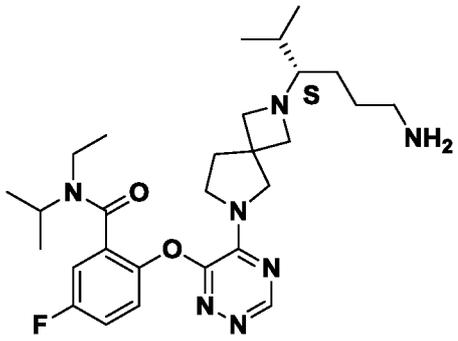
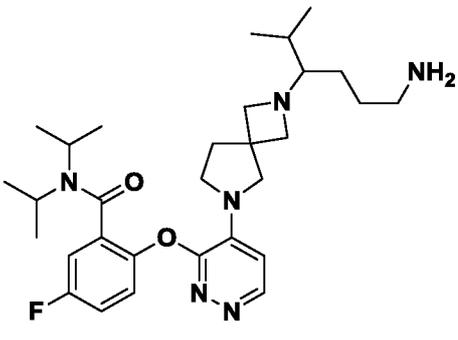
- 20 К раствору *tert*-бутил-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамата (соединение 60) (1 г, 1,56 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5 мл, 20 ммоль), полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (960

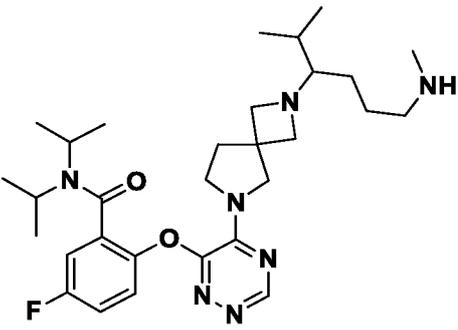
мг, неочищенного, HCl-соль), которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединения 66, 73, 92:

- 5 гидрохлорид (*S*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида
- 10 гидрохлорид 2-((4-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамида
- 10 гидрохлорид 5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

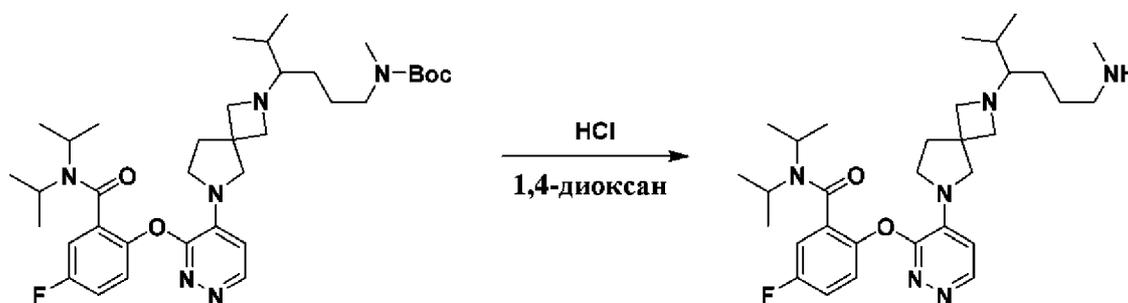
Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, как описано выше для соединения 65 и соединения 67

Соед. №	Структура	Исходное вещество
66	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 63
73	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 72

Соед. №	Структура	Исходное вещество
92	 <p style="text-align: center;">HCl-соль</p>	Соединение 91

Соединение 86

5-Фтор-N,N-диизопропил-2-((4-(2-(2-метил-6-(метиламино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиридазин-3-ил)окси)бензамид



5

К раствору *трет*-бутил-(4-(6-(3-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиридазин-4-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамата (**соединения 85**) (1,0 г, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), охлажденному при 0°C, добавляли раствор 4 М HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 20 ммоль) по частям. Полученную смесь медленно нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который повторно растворяли в DCM (30 мл). Затем добавляли 1 М NaOH (20 мл) для доведения значения pH до приблизительно 12. Полученную смесь дополнительно экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (1,26 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

15

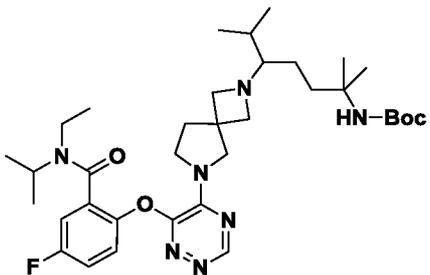
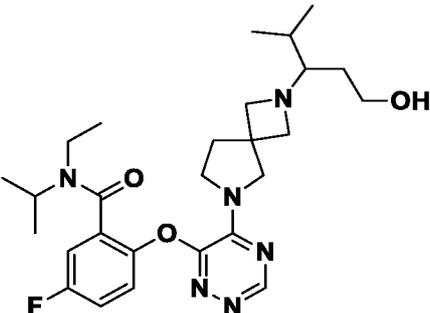
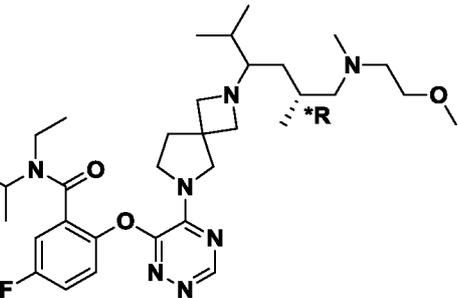
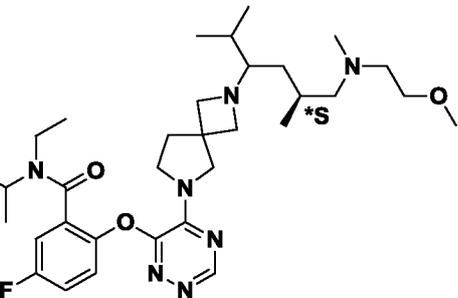
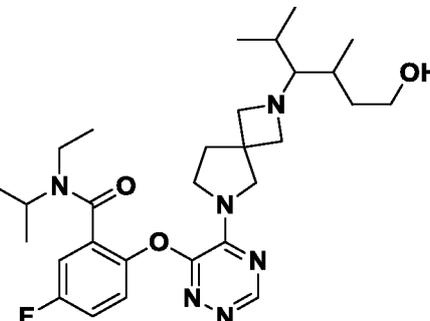
Соединения 58, 59, 213, 234, 235, 260, 303, 79, 85, 91, 72, 96, 206, 316, 327, 338, 339, 348, 349, 358, 381, 399, 403:

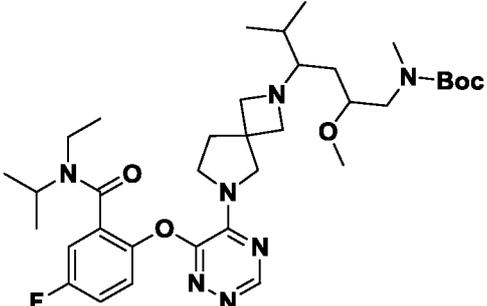
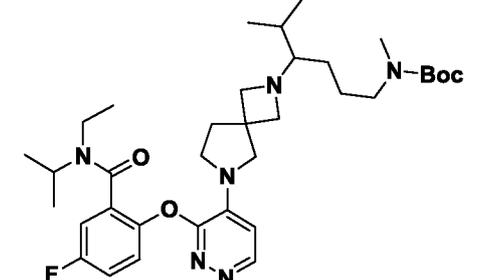
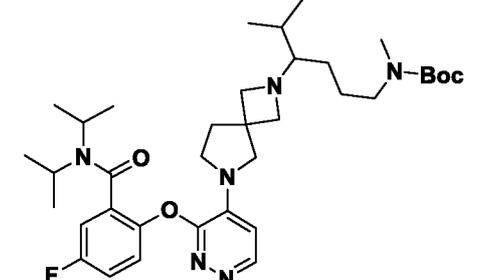
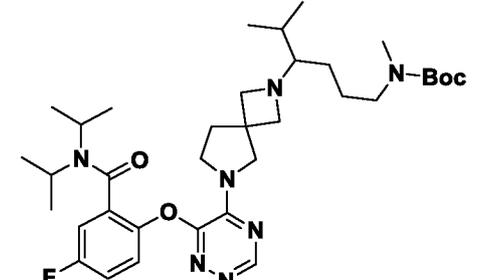
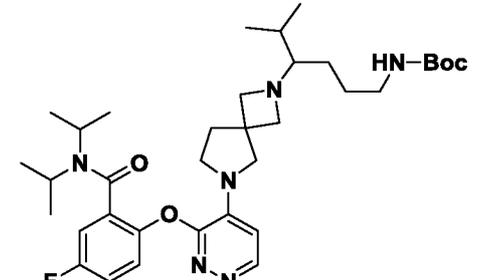
- трет*-бутил-(5-(6-(6-(2-(4-циклопропилпиримидин-5-ил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамат
- 5 *трет*-бутил-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-2,6-диметилгептан-2-ил)карбамат
- N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- 10 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((5**R*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((5**S*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 15 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-гидрокси-2,4-диметилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- трет*-бутил-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-метокси-5-метилгексил)(метил)карбамат
- 20 *трет*-бутил-(4-(6-(3-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)пиридазин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат
- трет*-бутил-(4-(6-(3-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиридазин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат
- 25 *трет*-бутил-(4-(6-(6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)(метил)карбамат
- трет*-бутил-(4-(6-(3-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)пиридазин-4-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат
- трет*-бутил-(4-(6-(6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат
- 30 *трет*-бутил-(5-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-6-метилгептил)карбамат
- трет*-бутил-(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-гидрокси-5-метилгексил)(метил)карбамат

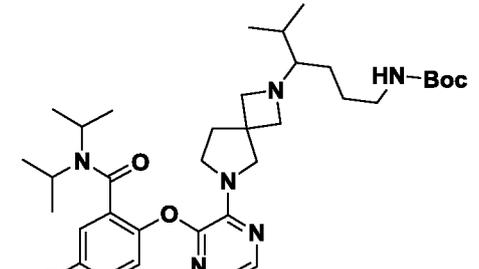
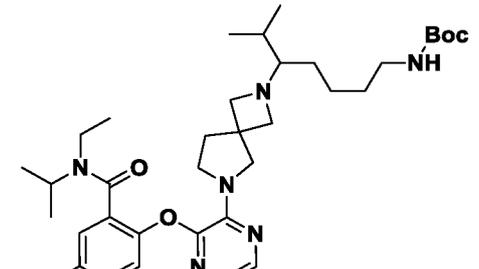
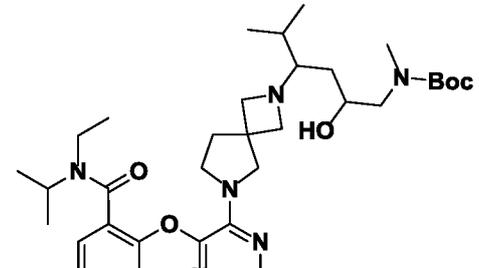
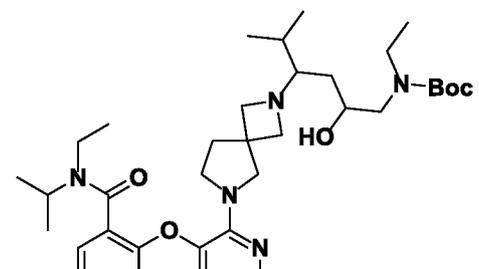
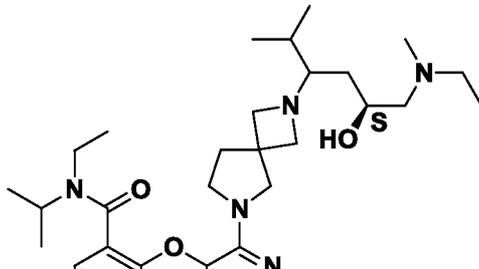
- трет*-бутил-этил(4-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-гидрокси-5-метилгексил)карбамат
N-этил-2-((5-(2-((5*S*)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
 5 *N*-этил-2-((5-(2-((5*R*)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((5*S*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
 10 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((5*R*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
трет-бутил-(4-(6-(6-(2-(диизопропилкарбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-2-гидрокси-5-метилгексил)(метил)карбамат
 15 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
N-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил-3-*d*)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
 20 *трет*-бутил-(4-(6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-метилгексил)карбамат

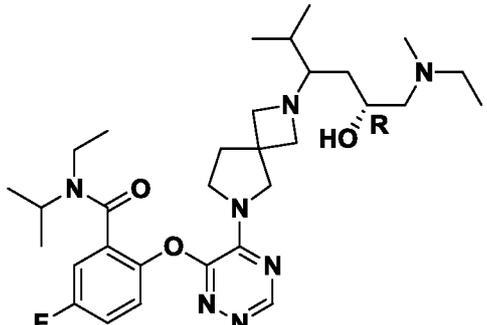
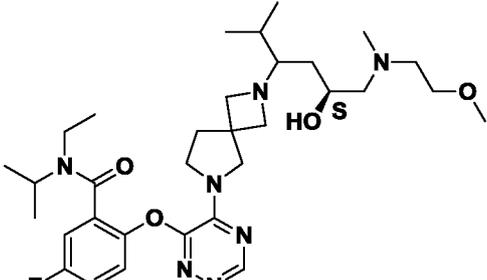
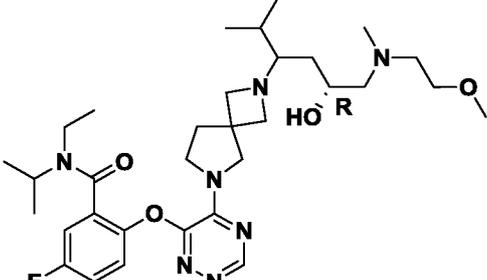
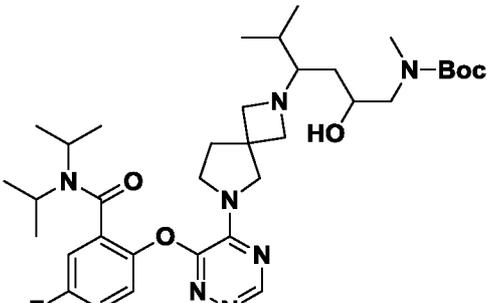
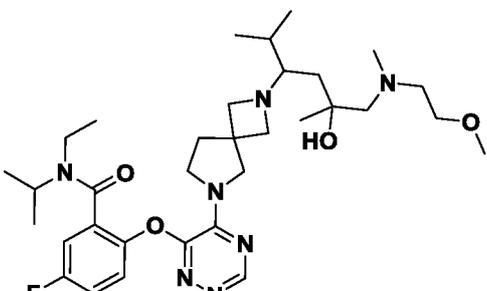
25 Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, как описано для соединения 60 и соединения 61

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
58		промежуточное соединение 59, промежуточное соединение 30	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65°C

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
59		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 30	ZnCl_2 , NaBH_3CN , MeOH , 65°C
213		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 116	AcOH , NaBH_3CN , MeOH , к. т.
234		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 135	ZnCl_2 , NaBH_3CN , MeOH , 60°C
235		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 136	ZnCl_2 , NaBH_3CN , MeOH , 60°C
260		промежуточное соединение 3, промежуточное соединение 141	$\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, NaBH_3CN , MeOH , 80°C

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
303		промежуточное соединение 244, промежуточное соединение 166	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, к. т.
79		промежуточное соединение 9, промежуточное соединение 75	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80°C
85		промежуточное соединение 9, промежуточное соединение 71	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 70°C
91		промежуточное соединение 9, промежуточное соединение 85	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80°C
72		промежуточное соединение 1, промежуточное соединение 71	AcOH, NaBH ₃ CN, MeOH, 80°C

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
96		промежуточное соединение 1, промежуточное соединение 85	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 80°C
206		промежуточное соединение 110, промежуточное соединение 3	ZnCl ₂ , NaBH ₃ CN, MeOH, 65°C
316		промежуточное соединение 165, промежуточное соединение 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 26°C
327		промежуточное соединение 174, промежуточное соединение 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, к. т.
338		промежуточное соединение 195, промежуточное соединение 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, к. т.

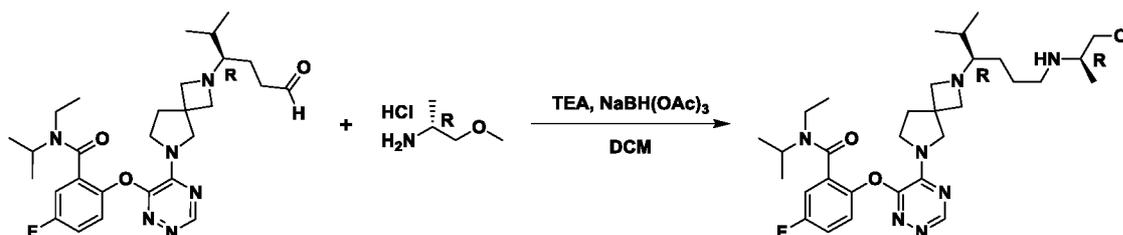
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
339		промежуточное соединение 196, промежуточное соединение 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, к. т.
348		промежуточное соединение 209, промежуточное соединение 244	TEA, NaBH ₃ CN, DCM, 30°C
349		промежуточное соединение 210, промежуточное соединение 244	TEA, NaBH(OAc) ₃ , DCM, 35°C
358		промежуточное соединение 165, промежуточное соединение 243	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, к. т.
381		промежуточное соединение 221, промежуточное соединение 244	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 60°C

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия
399		промежуточное соединение 162, промежуточное соединение 3	NaBD ₃ CN, CD ₃ OD, к. т.
403		промежуточное соединение 1, промежуточное соединение 238	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 45°C

Для соед. № 399: LC-MS (ESI) (Способ 8): Rt = 1,21 минуты, масса/заряд найденное значение 601,6 [M+H]⁺

5 Соединение 111

N-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-1-метоксипропан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

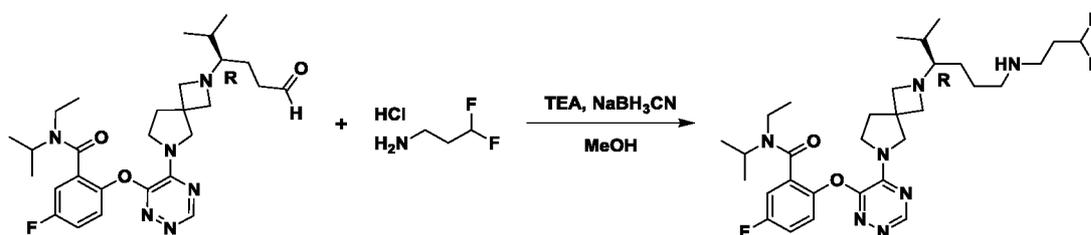


- 10 Смесь (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-оксогексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (**промежуточного соединения 97**) (150 мг, 0,285 ммоль) и гидрохлорида (*R*)-1-метоксипропан-2-амина (71,5 мг, 0,569 ммоль) и TEA (288 мг, 2,85 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем NaBH(OAc)₃ (181 мг, 0,854 ммоль) добавляли к
- 15 вышеуказанной смеси и реакцию дополнительно перемешивали при 25°C в течение дополнительных 8 ч. Смесь гасили с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл x 3). Объединенные органические слои высушивали над

безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Boston Green ODS 150 x 30мм, 5мкм; подвижная фаза: А: H₂O (0,05% аммиак), В: ACN, скорость потока: 30 мл/мин, при условии градиента: от 45% В до 85% В) с получением указанного в заголовке соединения, **соединения 111** (63 мг, чистота 98,5%, выход 36,3%), в виде бесцветного вязкого масла.

Соединение 113

(R)-2-((5-(2-(6-((3,3-Дифторпропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид



Смесь (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-оксогексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида (**промежуточного соединения 97**) (160 мг, 0,304 ммоль), гидрохлорида 3,3-дифторпропан-1-амина (160 мг, 1,22 ммоль) и TEA (128 мг, 1,27 ммоль) в MeOH (5 мл) сначала перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Затем добавляли AcOH (39 мг, 0,649 ммоль) и NaBH₃CN (77 мг, 1,26 ммоль) и полученную смесь перемешивали при к. т. дополнительно в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH. Полученный осадок разбавляли с помощью H₂O (30 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (10 мл x 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Boston Prime C18 150 x 30мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: вода (0,05% аммиака), В: ACN; при условии градиента: от 46% В до 76% В (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения **соединения 113** (32 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества.

Соединения 115, 116, 119, 124, 129, 134, 138, 141, 143, 144, 147, 151, 155, 158, 162, 163, 168, 171, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 232, 244, 263, 264, 281, 284, 299:

- 5 (**R*)-5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- (**S*)-5-фтор-*N,N*-диизопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 10 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- N*-этил-2-((5-(2-(6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- 15 (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метокси-2-метилпропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- (*R*)-*N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- 20 (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((3-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- (**R*)-2-((5-(2-(6-((3-(диметиламино)-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 25 (**S*)-2-((5-(2-(6-((3-(диметиламино)-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метил(2-(*N*-метилацетамидо)этил)амино)гексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 30 (*R*)-2-((5-(2-(6-((4-(диметиламино)-4-оксобутил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

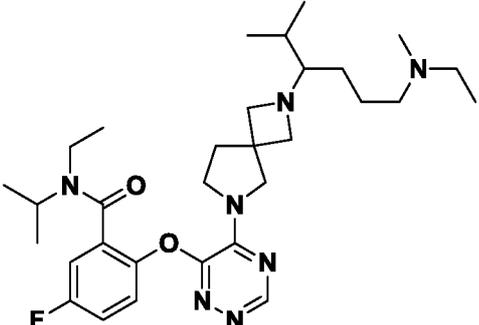
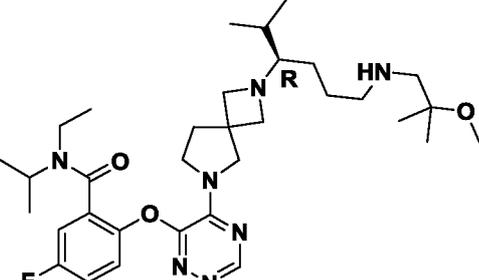
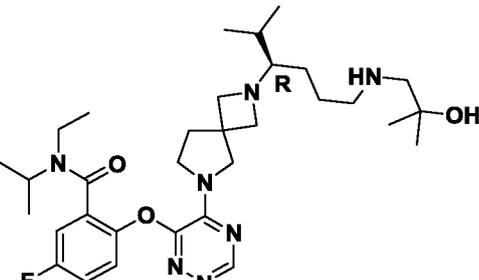
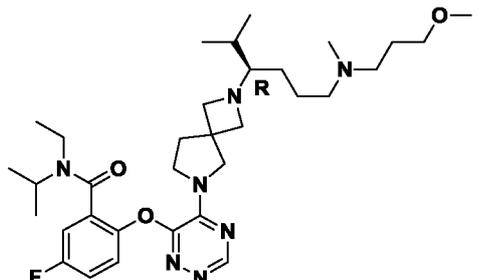
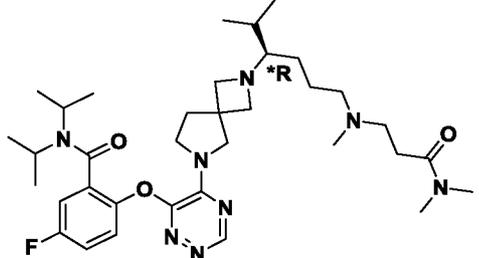
- N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-1-метоксипропан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 5 *(R)*-2-((5-(2-(6-((1,3-диметоксипропан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- 10 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-1-гидрокси-3-метоксипропан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3*R*)-6-((3-гидрокси-2-метоксипропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
- 15 2-((5-(2-((3*R*)-6-((2,3-диметоксипропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- 2-((5-(2-((3*R*)-6-((4-(диметиламино)-4-оксобутан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- 20 2-((5-(2-((3*R*)-6-((3-(диметиламино)-2-метил-3-оксопропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- 25 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(((*R*)-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(((*S*)-4-(метиламино)-4-оксобутан-2-ил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 30 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(((*R*)-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

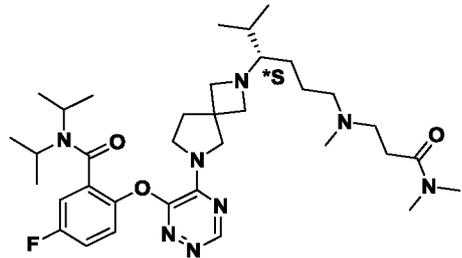
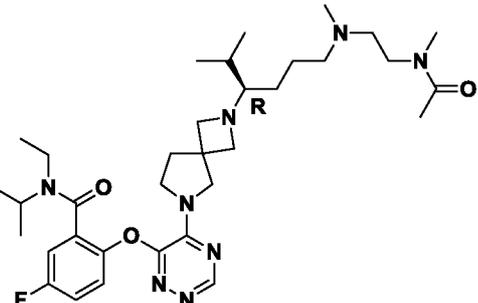
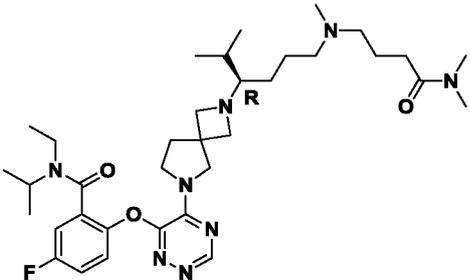
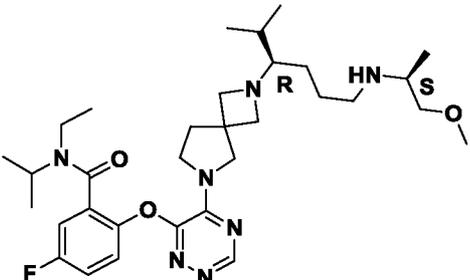
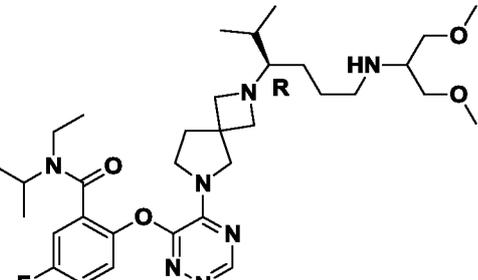
- N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-2-метил-6-(((*S*)-2-метил-3-(метиламино)-3-оксопропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- 5 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-4-амино-4-оксобутан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-4-амино-4-оксобутан-2-ил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 10 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-3-амино-2-метил-3-оксопропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-3-амино-2-метил-3-оксопропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
- 15 (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил-1,1-*d*₂)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
- (*R*)-2-((5-(2-(6-((2-ацетамидоэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
- 20 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,4-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (смесь *R,S* и *S,R* или смесь *R,R* и *S,S*)
- 25 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,4-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (смесь *R,R* и *S,S* или смесь *R,S* и *S,R*)
- формиа́т *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида
- 30 формиа́т *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-2-гидрокси-3-метоксипропил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамида

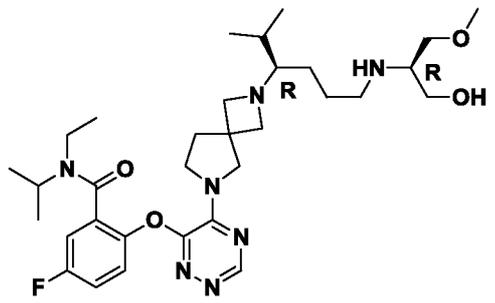
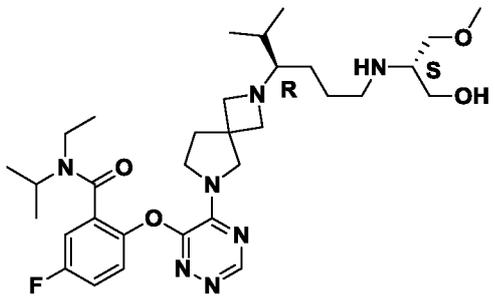
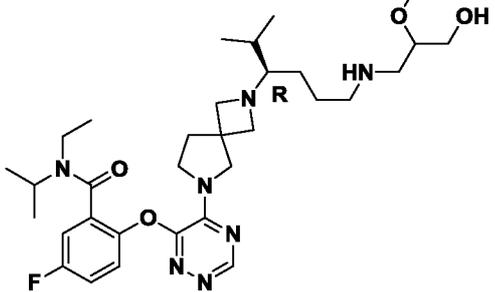
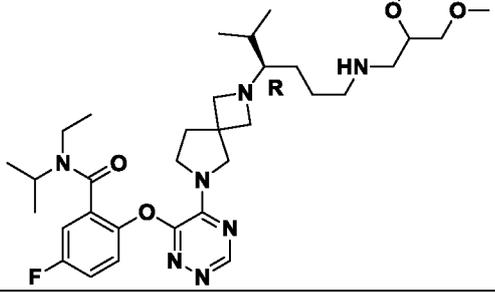
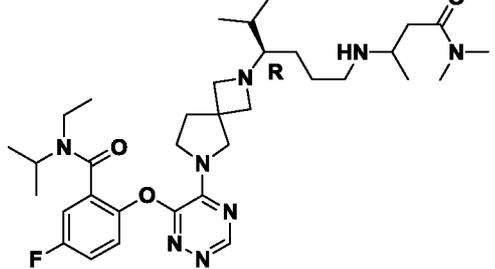
N-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3*R*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгептан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

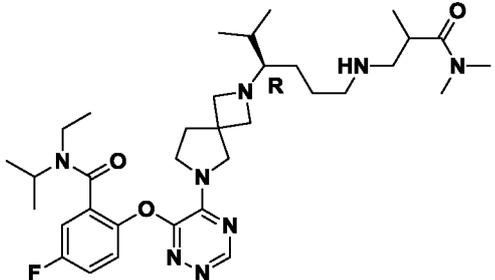
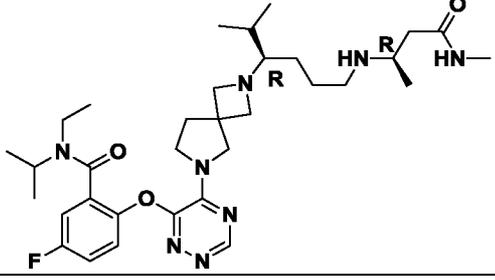
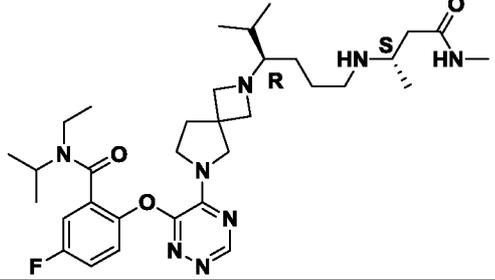
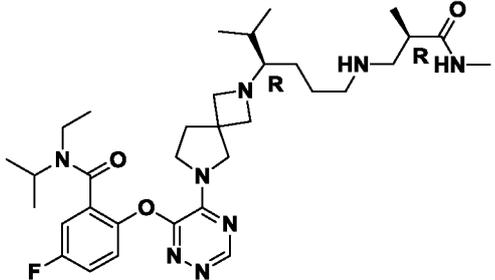
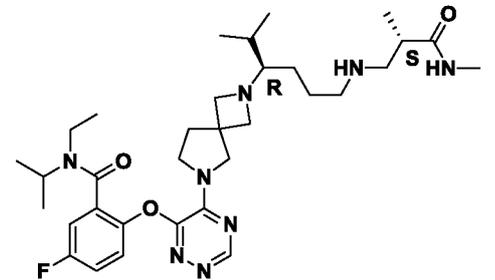
5 Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, как описано выше для соединений 111 и 113

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
115		промежуточное соединение 101, 2-метоксиэтан-1-амин	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 60°C	
116		промежуточное соединение 102, 2-метоксиэтан-1-амин	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 60°C	
119		промежуточное соединение 103, <i>N</i> -метилпропан-2-амин	NaBH(OAc) ₃ , TEA, DCM, 25°C	
124		промежуточное соединение 103, <i>N</i> -метилпропан-1-амин	NaBH(OAc) ₃ , DCM, 25°C	

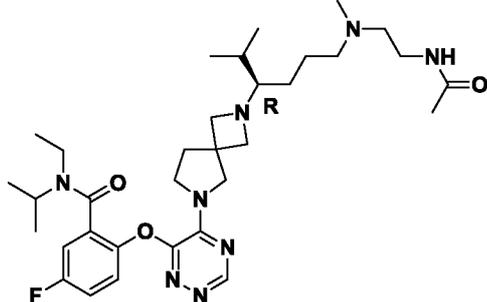
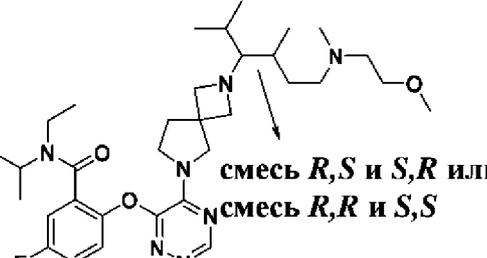
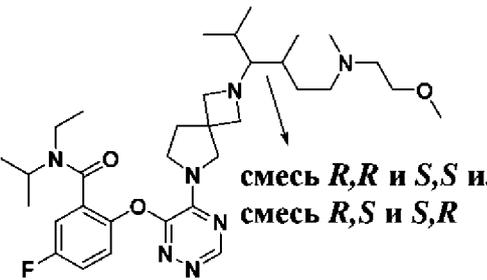
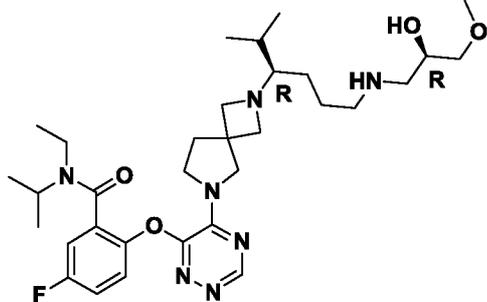
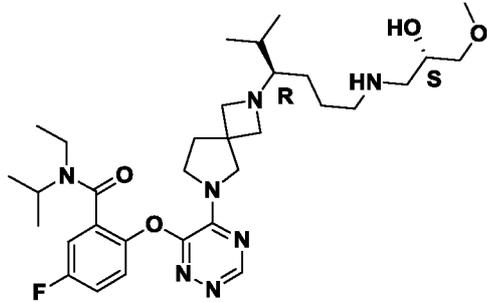
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
129		<p>промежуточное соединение 103, <i>N</i>-метилэтанамин</p>	<p>NaBH(OAc)₃, DCM, 25°C</p>	
134		<p>промежуточное соединение 97, 2-метокси-2-метилпропан-1-амин</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 45°C</p>	
138		<p>промежуточное соединение 97, 1-амино-2-метилпропан-2-ол</p>	<p>NaBH₃CN, AcOH, MeOH, 45°C</p>	
141		<p>промежуточное соединение 97, 3-метокси-<i>N</i>-метилпропан-1-амин</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, к. т.</p>	
143		<p>промежуточное соединение 101, <i>N,N</i>-диметил-3-(метиламино)пропанамид</p>	<p>NaBH(OAc)₃, TEA, DCM, 25°C</p>	

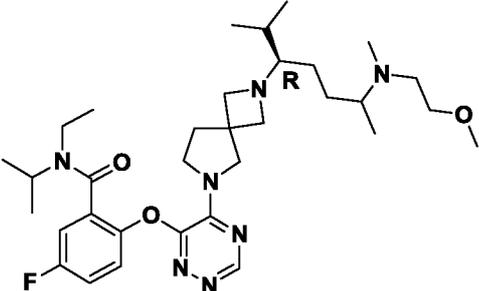
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
144		<p>промежуточное соединение 102, <i>N,N</i>-диметил-3-(метиламино)пропанамид</p>	<p>NaBH(OAc)₃, TEA, DCM, 25°C</p>	
147		<p>промежуточное соединение 97, <i>N</i>-метил-<i>N</i>-(2-(метиламино)этил)ацетамид</p>	<p>NaBH(OAc)₃, TEA, DCM, 45°C</p>	
151		<p>промежуточное соединение 97, <i>N,N</i>-диметил-4-(метиламино)бутанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, к. т.</p>	
155		<p>промежуточное соединение 97, (<i>S</i>)-1-метоксипропан-2-амин</p>	<p>NaBH(OAc)₃, DCM, 25°C</p>	
158		<p>промежуточное соединение 97, 1,3-диметоксипропан-2-амин</p>	<p>NaBH₃CN, TEA, DCM, к. т.</p>	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
162		промежуточное соединение 97, (R)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 50°C	LC-MS (ESI) (Способ 1): R _t = 2,912 минуты, масса/заряд найденное значение 616,3 [M+H] ⁺ . SFC (Способ 3): R _t = 4,465 мин.
163		промежуточное соединение 97, (S)-2-амино-3-метоксипропан-1-ол	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 40°C,	LC-MS (ESI) (Способ 3): R _t = 4,462 минуты, масса/заряд найденное значение 616,4 [M+H] ⁺ . SFC (Способ 3): R _t = 4,812 мин.
168		промежуточное соединение 97, 3-амино-2-метоксипропан-1-ол	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 60°C	LC-MS (ESI) (Способ 3): R _t = 4,791 минуты, масса/заряд найденное значение 616,5 [M+H] ⁺ .
171		промежуточное соединение 97, 2,3-диметоксипропан-1-амин	NaBH ₃ CN, AcOH, MeOH, 25°C	
288		промежуточное соединение 97, 3-амино-N,N-диметилбутанамид	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, 20°C	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
289		<p>промежуточное соединение 97, 3-амино-<i>N,N</i>,2-триметилпропанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	
290		<p>промежуточное соединение 97, (<i>R</i>)-3-амино-<i>N</i>-метилбутанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	
291		<p>промежуточное соединение 97, (<i>S</i>)-3-амино-<i>N</i>-метилбутанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	
292		<p>промежуточное соединение 97, (<i>R</i>)-3-амино-<i>N</i>,2-диметилпропанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	
293		<p>промежуточное соединение 97, (<i>S</i>)-3-амино-<i>N</i>,2-диметилпропанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
294		<p>промежуточное соединение 101, (<i>R</i>)-3-аминобутанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	
295		<p>промежуточное соединение 101, (<i>S</i>)-3-аминобутанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	
296		<p>промежуточное соединение 101, (<i>R</i>)-3-амино-2-метилпропанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	
297		<p>промежуточное соединение 101, (<i>S</i>)-3-амино-2-метилпропанамид</p>	<p>NaOAc, NaBH₃CN, MeOH, 20°C</p>	
232		<p>промежуточное соединение 97, промежуточное соединение 127</p>	<p>NaBH₃CN, MeOH, 25°C</p>	

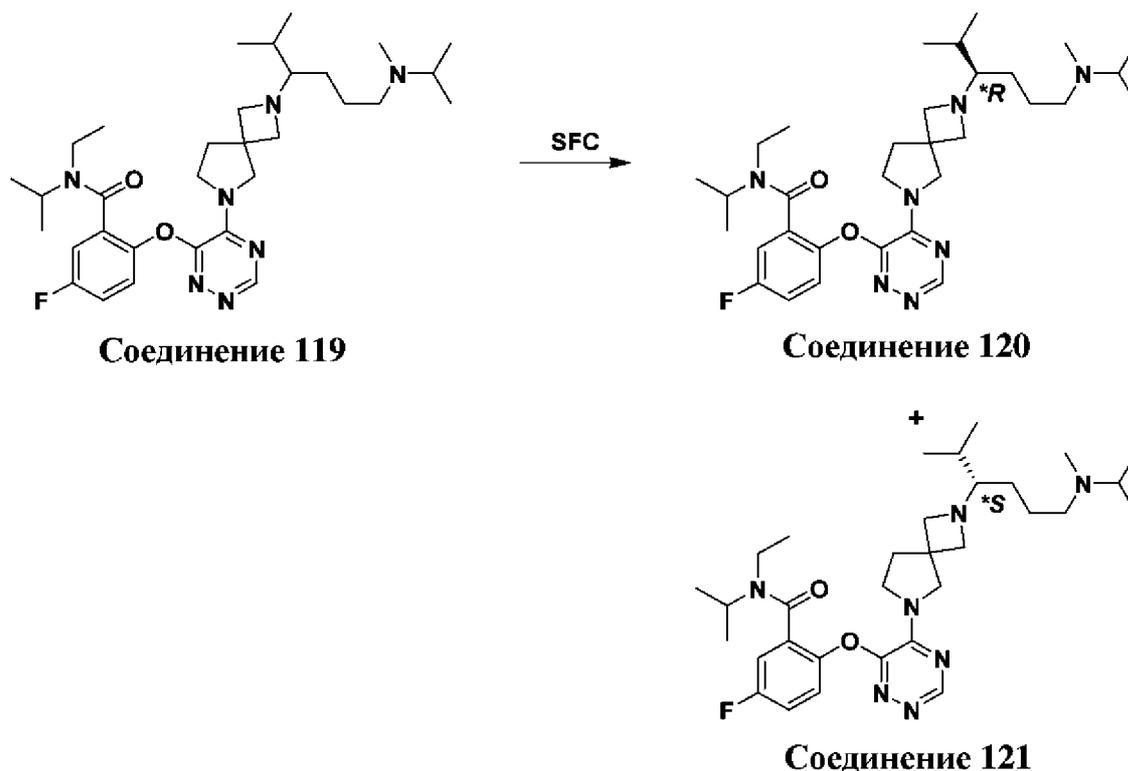
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
244		<p>промежуточное соединение 97, <i>N</i>-(2-(метиламино)этил)ацетамид</p>	<p>NaBH₃CN, TEA, MeOH, к. т.</p>	
263	 <p>смесь <i>R,S</i> и <i>S,R</i> или смесь <i>R,R</i> и <i>S,S</i></p>	<p>промежуточное соединение 145, 2-метокси-<i>N</i>-метилэтан-1-амин</p>	<p>NaBH₃CN, MeOH, 40°C</p>	
264	 <p>смесь <i>R,R</i> и <i>S,S</i> или смесь <i>R,S</i> и <i>S,R</i></p>	<p>промежуточное соединение 146, 2-метокси-<i>N</i>-метилэтан-1-амин</p>	<p>NaBH₃CN, MeOH, 40°C</p>	
281	 <p>форматная соль</p>	<p>промежуточное соединение 97, (<i>R</i>)-1-амино-3-метоксипропан-2-ол</p>	<p>NaBH₃CN, ZnCl₂, MeOH, 25°C</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,016 минуты, масса/заряд найденное значение 616,3 [M+H]⁺. SFC (Способ 13): R_t = 2,306 мин.</p>
284	 <p>форматная соль</p>	<p>промежуточное соединение 97, (<i>S</i>)-1-амино-3-метоксипропан-2-ол</p>	<p>NaBH₃CN, ZnCl₂, MeOH, 25°C</p>	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,048 минуты, масса/заряд найденное значение 616,3 [M+H]⁺. SFC (Способ 13): R_t = 2,333 мин.</p>

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
299		промежуточное соединение 158, 2-метокси-N-метилэтан-1-амин	NaOAc, NaBH ₃ CN, MeOH, к. т.	

Соединения 120 и 121:

5 **(*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид**

(*S)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

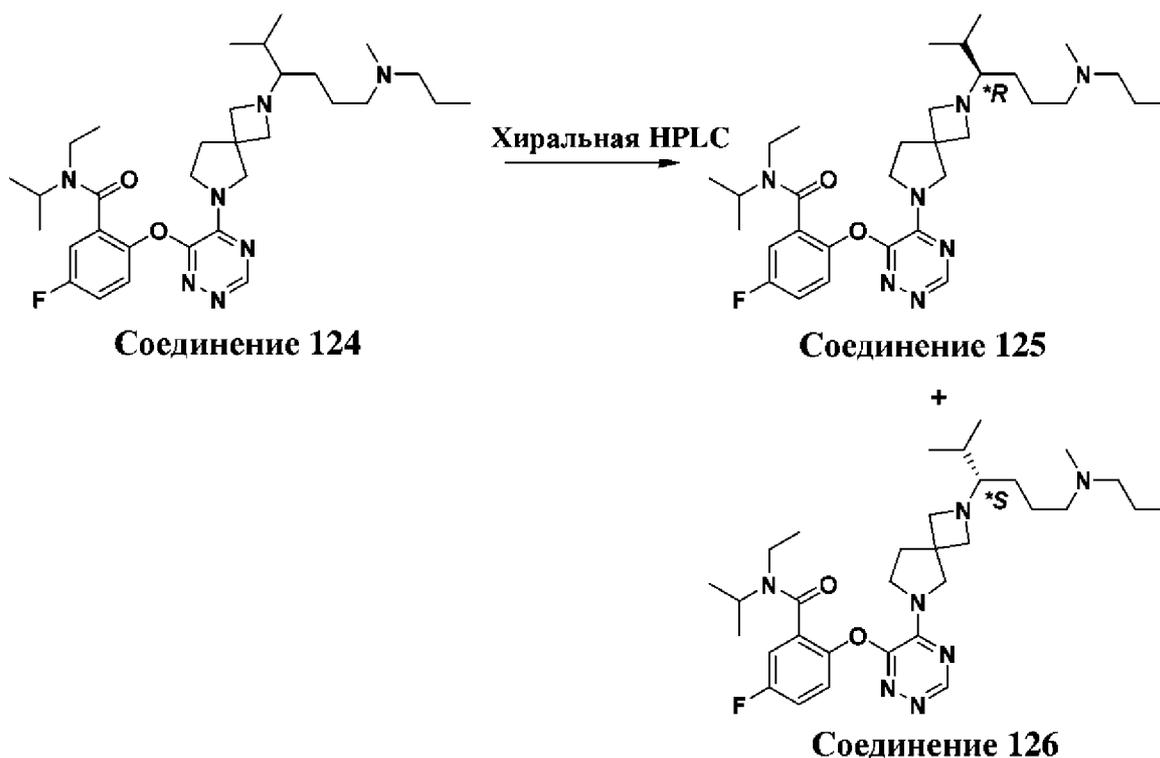


10 *N*-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (**соединение 119**) (100 мг) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG

(колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В = 55:45 при 70 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в сопле: 100 бар; температура сопла: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением указанных в заголовке соединений: (**соединения 120**) (22,1 мг) и (**соединения 121**) (32,5 мг), оба в виде светло-желтого твердого вещества.

Соединения 125 и 126:

10 (***R**)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
(***S**)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

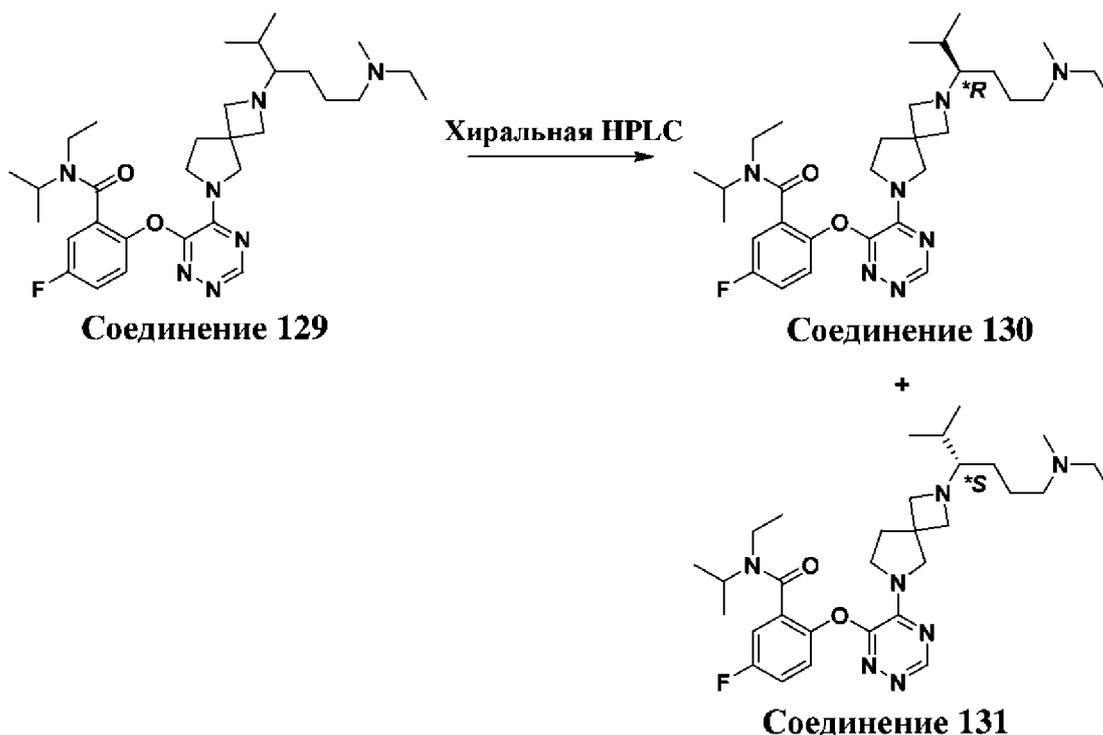


15 *N*-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (**соединение 124**) (150 мг) разделяли с помощью хиральной HPLC с использованием Daicel ChiralPak IG (колонка: 250 x 30мм, 10 мкм; подвижная фаза А: гексан; подвижная фаза В: EtOH; скорость потока: 20 мл/мин; при условии градиента от 20% В до 100% В) с получением указанных в заголовке соединений (**соединения 125**) (38,0 мг) и (**соединения 126**) (27,2
20 мг), оба – в виде светло-желтого твердого вещества.

Соединения 130 и 131:

(*R)-N-этил-2-((5-(2-(6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-

5 (*S)-N-этил-2-((5-(2-(6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид



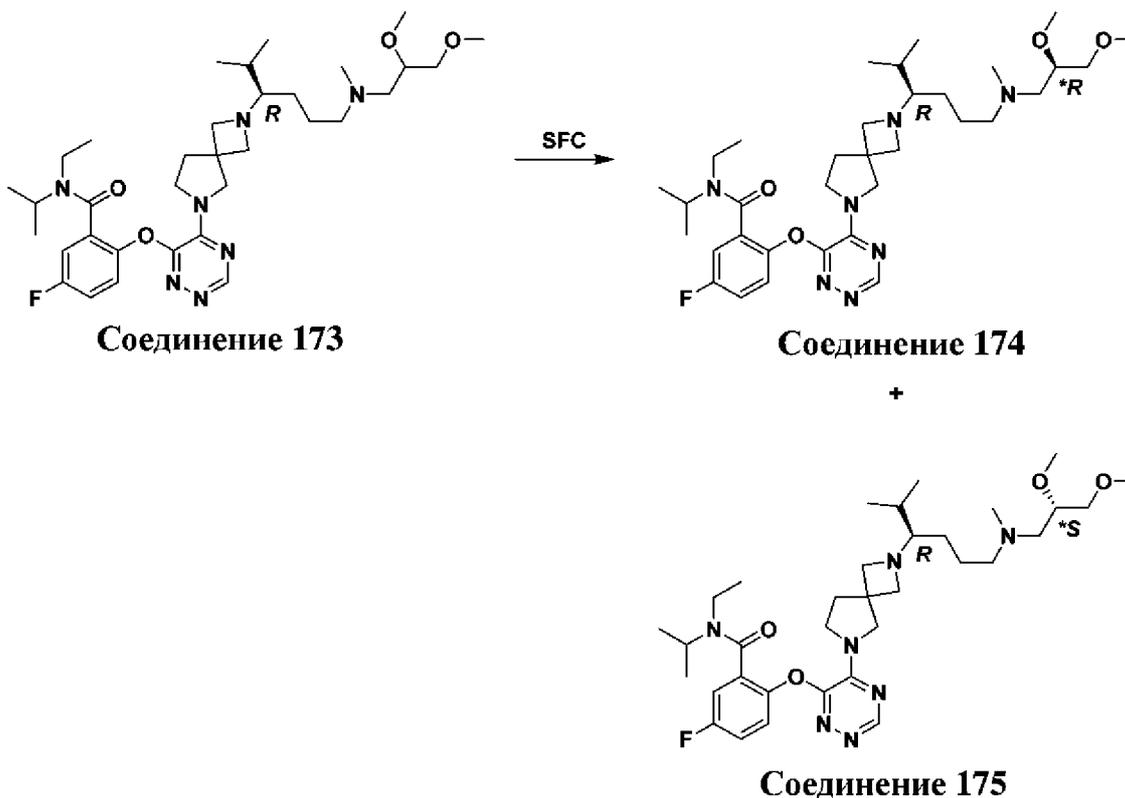
10 N-Этил-2-((5-(2-(6-(этил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-
6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-изопропилбензамид (**соединение 129**) (300 мг)
разделяли с помощью хиральной HPLC с использованием Daicel ChiralPak IG (колонка:
250 x 30мм, 10 мкм; подвижная фаза А: гексан; подвижная фаза В: EtOH; скорость
15 потока: 20 мл/мин; при условии градиента от 20% В до 100% В) с получением
указанных в заголовке соединений: (**соединение 130**) (68,4 мг) и (**соединение 131**) (54,8
мг), оба – в виде светло-желтого твердого вещества.

15

Соединения 174 и 175:

**2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-2,3-диметоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
изопропилбензамид**

**5 2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-2,3-диметоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
15 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
изопропилбензамид**

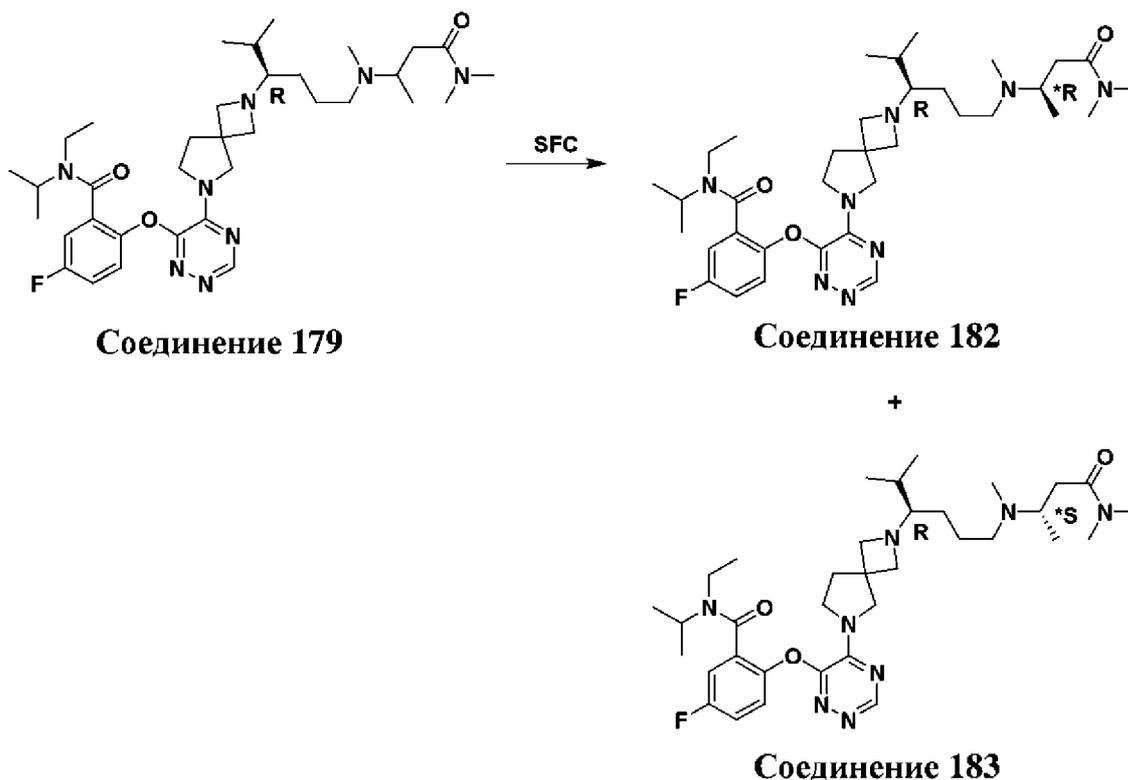


2-((5-(2-((*R*)-6-((2,3-диметоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
изопропилбензамид (**соединение 173**) (60 мг) очищали с помощью SFC с
использованием DAICEL CHIRALPAK AD (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная
фаза: А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А: В = 70%:30% в
изократическом режиме (об./об.) при 70 мл/мин) с получением указанных в заголовке
15 соединений: (**соединения 174**) (10 мг) и (**соединения 175**) (10 мг), оба – в виде
бесцветного вязкого масла.

Соединения 182 и 183:

2-((5-(2-((*R*)-6-(((**R*)-4-(диметиламино)-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

5 2-((5-(2-((*R*)-6-(((**S*)-4-(диметиламино)-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

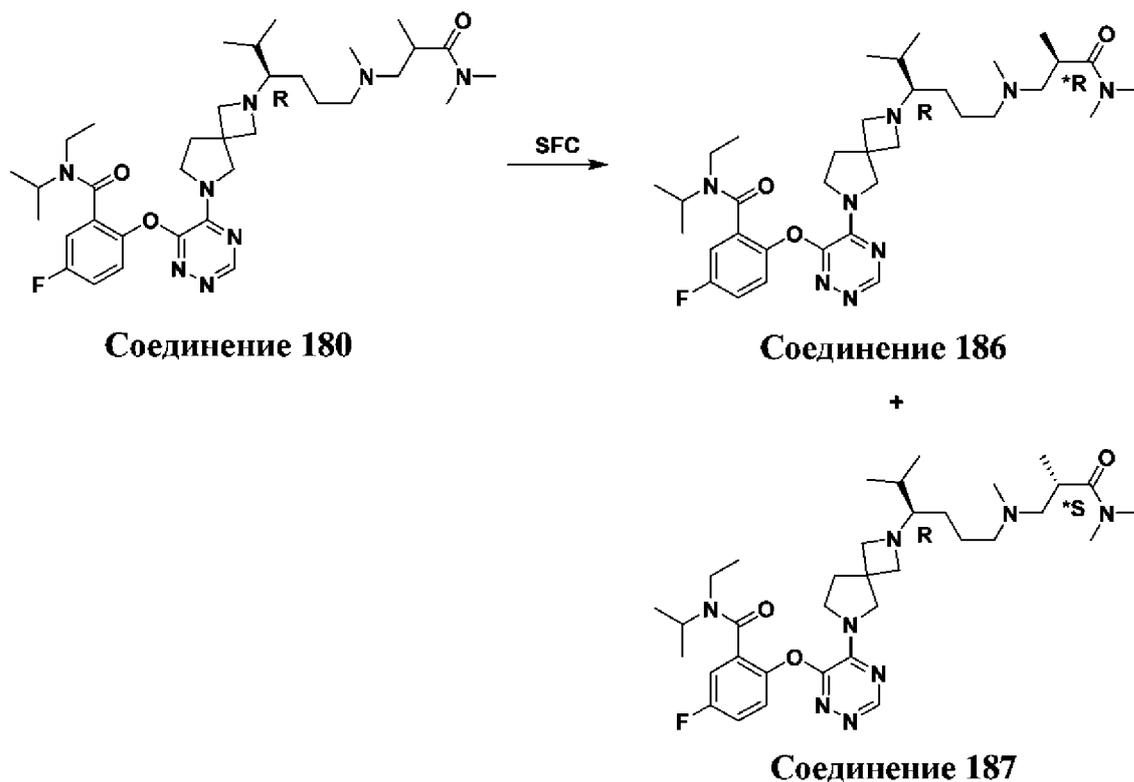


Фумарат 2-((5-(2-((3*R*)-6-((4-(диметиламино)-4-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (**соединение 179**) (58,0 мг) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 45:55 при 80 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в сопле: 100 бар; температура сопла: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением указанных в заголовке соединений: (**соединения 182**) (12,0 мг) и (**соединения 183**) (16,0 мг), оба – в виде бесцветного вязкого масла.

Соединения 186 и 187:

2-((5-(2-((*R*)-6-(((**R*)-3-(диметиламино)-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

5 2-((5-(2-((*R*)-6-(((**S*)-3-(диметиламино)-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид



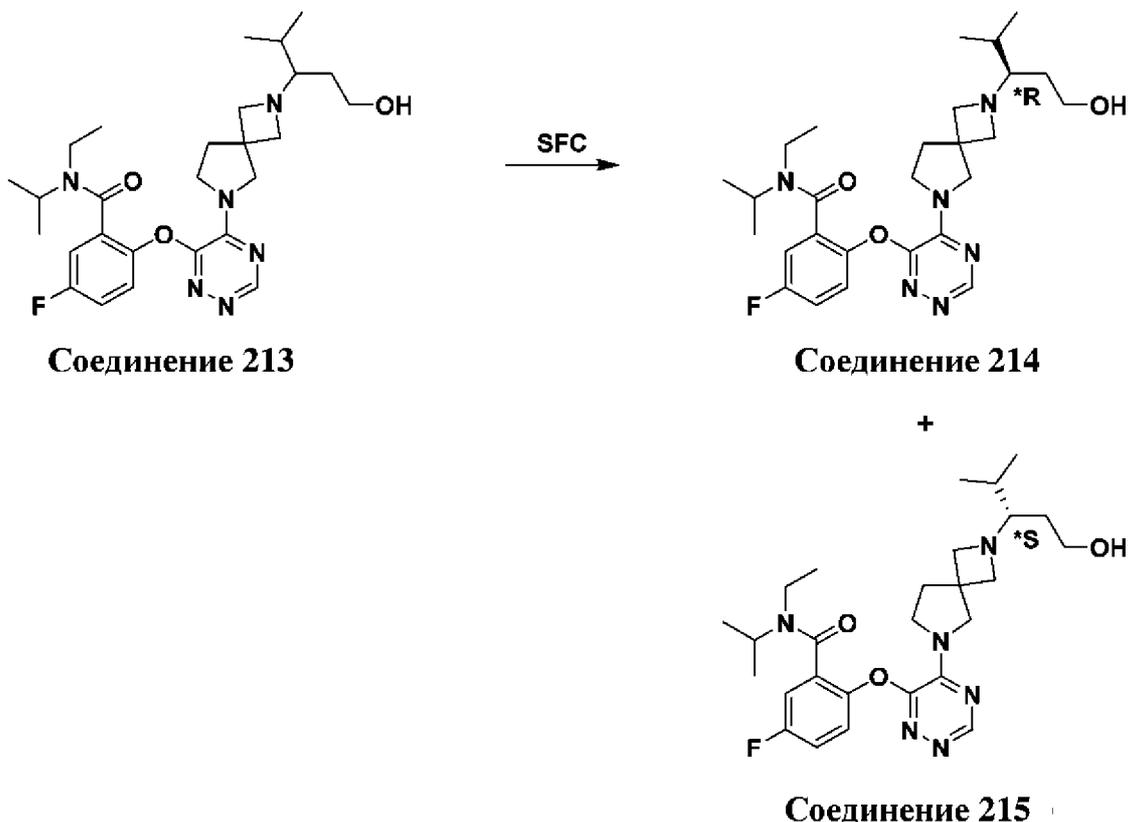
10 2-((5-(2-((3*R*)-6-((3-(Диметиламино)-2-метил-3-оксопропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамид (**соединение 180**) (42,0 мг) отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK AD-H (колонка: 250 x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А:В = 70:30 при 60 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в сопле: 100 бар; температура сопла: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с

15 получением указанных в заголовке соединений (**соединения 186**) (20,0 мг) и (**соединения 187**) (20,0 мг), оба в виде светло-желтого вязкого масла.

Соединения 214 и 215:

(*R)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид

5 **(*S)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-2,6-**
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид



N-Этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид (**соединение 213**) (300 мг, неочищенный) сначала очищали посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini-NX (колонка: C18 75 x 30 мм, 3 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,05% аммиак + 10 mM NH₄HCO₃) от 30% до 60%, об./об.) с получением очищенного продукта (100 мг). Данный очищенный продукт дополнительно очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (содержащий 0,1% аммиак), А:В = 45%:55% изократическое элюирование) с получением указанных в заголовке соединений: (**соединения 214**) (38,8 мг) и (**соединения 215**) (40,7 мг), оба в виде белого твердого вещества.

Соединение 214

LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,000$ минуты, масса/заряд найденное значение 515,2 $[M+H]^+$.

SFC (Способ 22): $R_t = 4,406$ мин.

5 **Соединение 215**

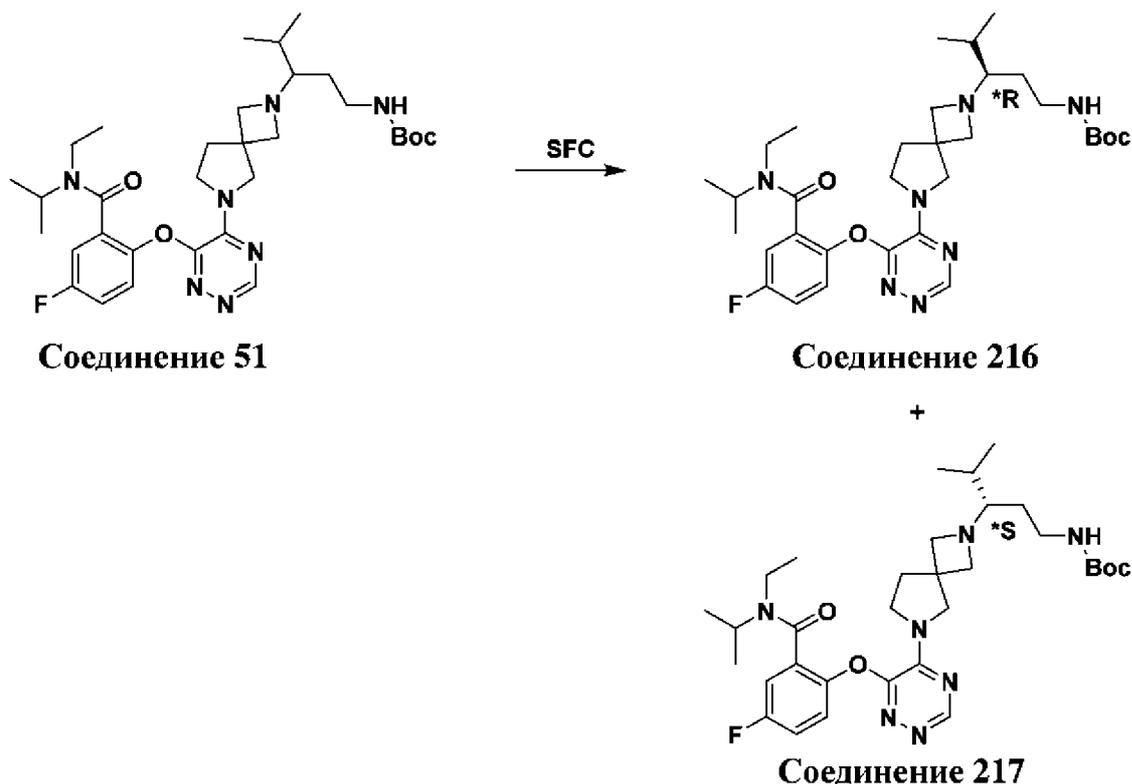
LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 3,145$ минуты, масса/заряд найденное значение 515,2 $[M+H]^+$.

SFC (Способ 22): $R_t = 4,925$ мин.

10 **Соединения 216 и 217:**

трет-Бутил-(**R*)-(3-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-4-метилпентил)карбамат

трет-Бутил-(**S*)-(3-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-4-метилпентил)карбамат



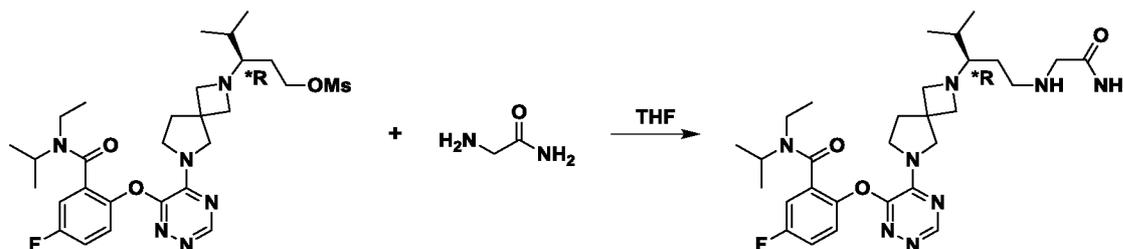
15

трет-Бутил-(3-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-4-метилпентил)карбамат (**соединение 51**) (1,00 г) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак),

A:B = 60:40 (об./об.) с получением указанных в заголовке соединений: (**соединения 216**) (400 мг) и (**соединения 217**) (450 мг), оба – в виде белого твердого вещества.

Соединение 230

5 (**(*R)-2-((5-(2-(1-((2-Амино-2-оксоэтил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид**



10 Раствор (**(*R)-3-(6-(6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-4-метилпентилметансульфоната (промежуточного соединения 124)**) (160 мг, неочищенного) в THF (2 мл) добавляли в раствор 2-аминоацетамида (150 мг, 2,03 ммоль) в THF (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью THF (20 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC с использованием Ximate

15 (колонка: C18 150 x 40мм, 5 мкм; элюент: ACN/H₂O (0,05% аммиак) от 25% до 55%, об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (22,1 мг) в виде белого твердого вещества.

20 **LC-MS (ESI) (Способ 1):** R_t = 2,849 минуты, масса/заряд найденное значение 571,2 [M+H]⁺.

SFC (Способ 6): R_t = 1,598 мин.

Соединения 267, 269, 271, 272, 273, 277:

25 (**(*R)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-((2-гидроксиэтил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид**

(**(*R)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид**

30 (**(*R)-N-этил-5-фтор-N-изопропил-2-((5-(2-(1-((3-метоксипропил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид**

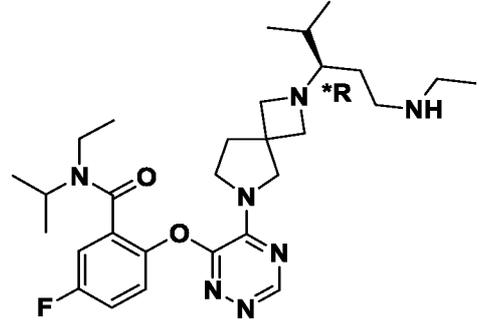
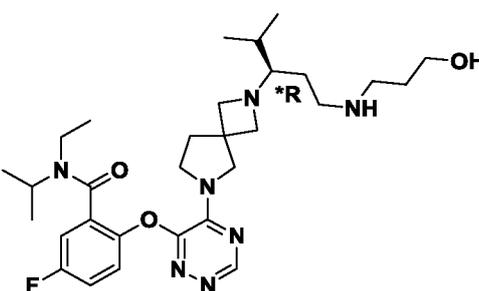
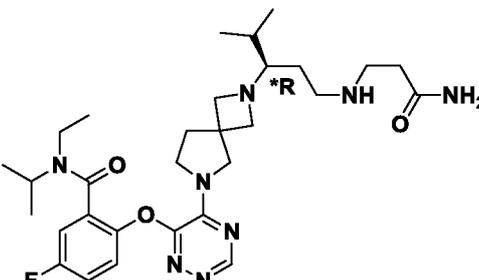
формат (*R)-N-этил-2-((5-(2-(1-(этиламино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-
 5 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N-
 изопропилбензамида

(*R)-N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(1-((3-гидроксипропил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-
 2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид

(*R)-2-((5-(2-(1-((3-амино-3-оксопропил)амино)-4-метилпентан-3-ил)-2,6-
 5 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
 изопропилбензамид

Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, как описано выше
 10 для соединения 230

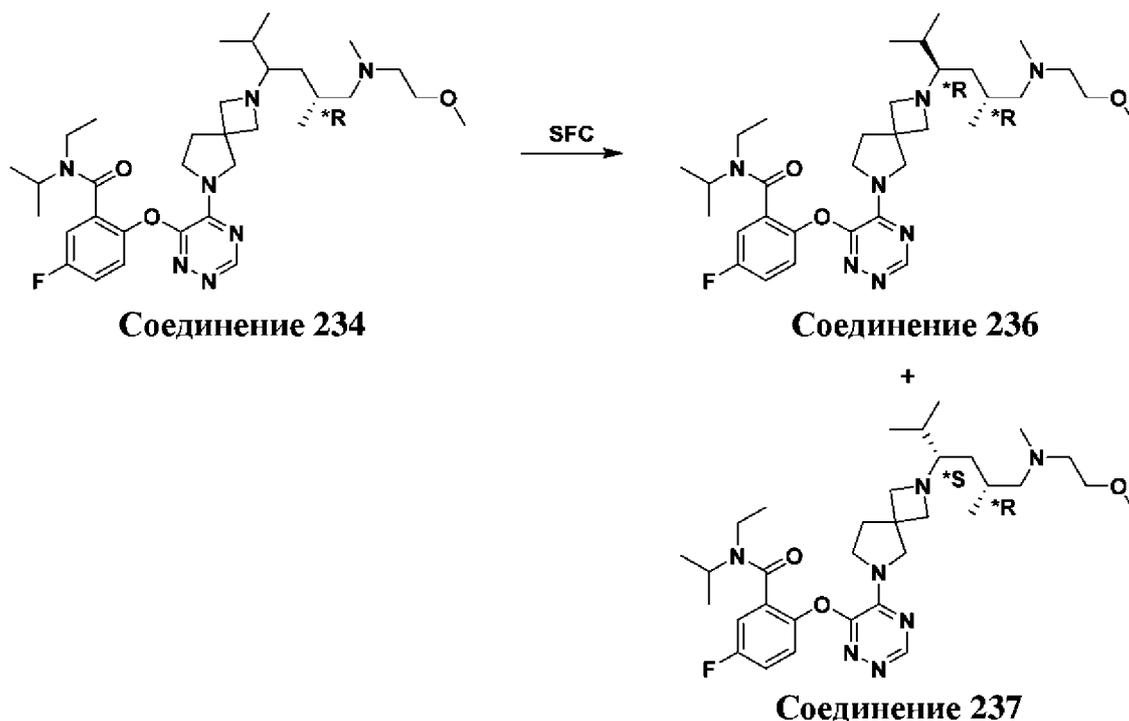
Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
267		промежуточное соединение 124, 2-аминоэтан-1-ол	ACN, 60°C	
269		промежуточное соединение 124, 2-(метиламино)этан-1-ол	ACN, 60°C	
271		промежуточное соединение 124, 3-метоксипропан-1-амин	THF, к. т.	LC-MS (ESI) (Способ 2): R _t = 1,995 минуты, масса/заряд найденное значение 586,3 [M+H] ⁺ . SFC (Способ 13): R _t = 2,152 мин.

Соед. №	Структура	Исходное вещество	Условия	Подробная информация о спектрах
272	 <p style="text-align: center;">формиатная соль</p>	промежуточное соединение 124, этанамин	THF, к. т.	<p>LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 1,892$ минуты, масса/заряд найденное значение 542,3 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 14): $R_t = 2,753$ мин.</p>
273		промежуточное соединение 124, 3-аминопропан-1-ол	THF, к. т.	<p>LC-MS (ESI) (Способ 1): $R_t = 2,894$ минуты, масса/заряд найденное значение 572,4 $[M+H]^+$.</p> <p>SFC (Способ 6): $R_t = 1,421$ мин.</p>
277		промежуточное соединение 124, 3-аминопропанамид	THF, 60°C	

Соединения 236 и 237:

N-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3**R*,5**R*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

5 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3**S*,5**R*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид



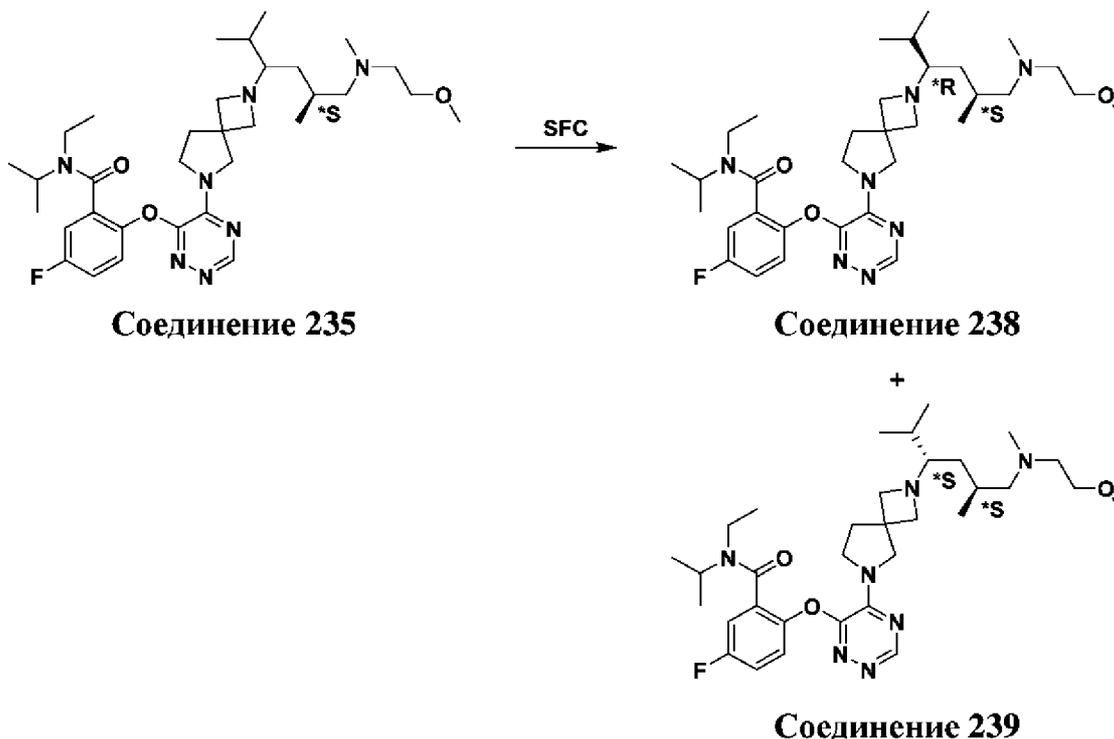
10 *N*-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((5**R*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (**соединение 234**) (89,0 мг) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK AD (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А:В = 80:20 при 60 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений (**соединения 236**) (31,0 мг, 34% выход) и (**соединения 237**) (24,7

15 мг, выход 27%), оба – в виде желтого вязкого твердого вещества.

Соединения 238 и 239:

N-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3**R*,5**S*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

5 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3**S*,5**S*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

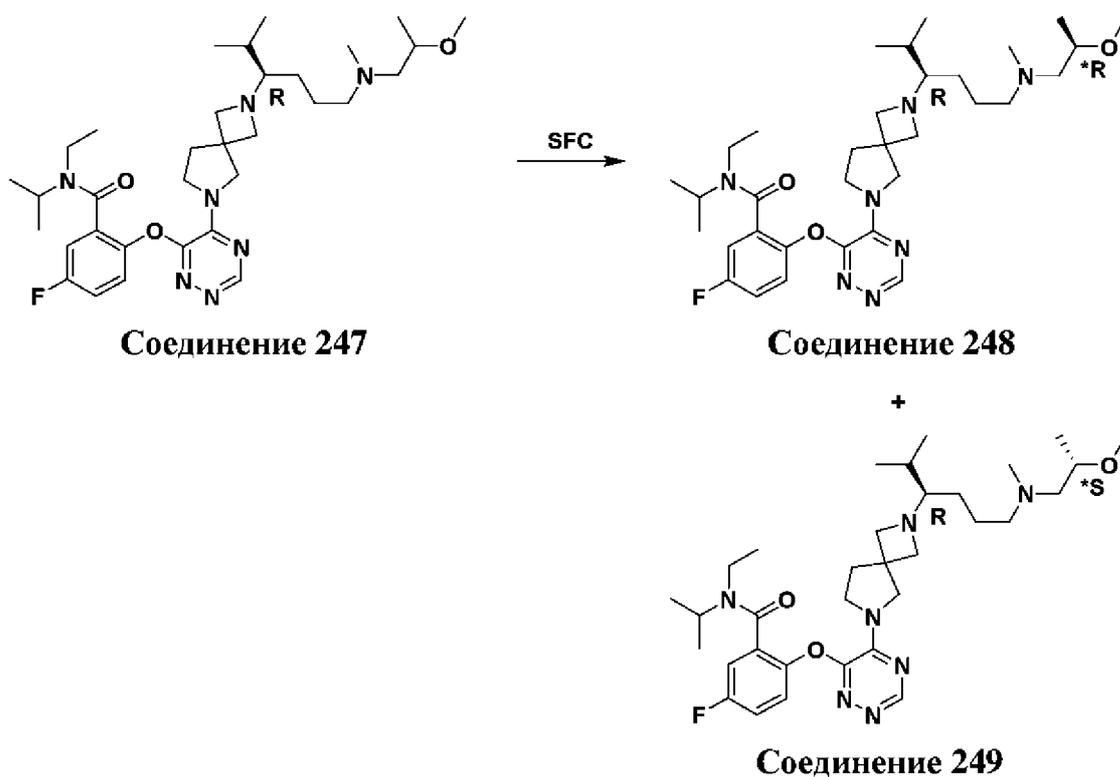


10 *N*-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((5**S*)-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2,5-
диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид
(**соединение 235**) (51 мг) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL
CHIRALCEL OD-H (колонка: 250 x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А:
сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 85:15 при 60 мл/мин) с
15 получением указанных в заголовке соединений: (**соединения 238**) (17,9 мг, 35%) и
(**соединения 239**) (14,3 мг, 28%), оба – в виде белого твердого вещества.

Соединения 248 и 249:

N-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*R*)-2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

5 *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((*R*)-6-(((*S*)-2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид

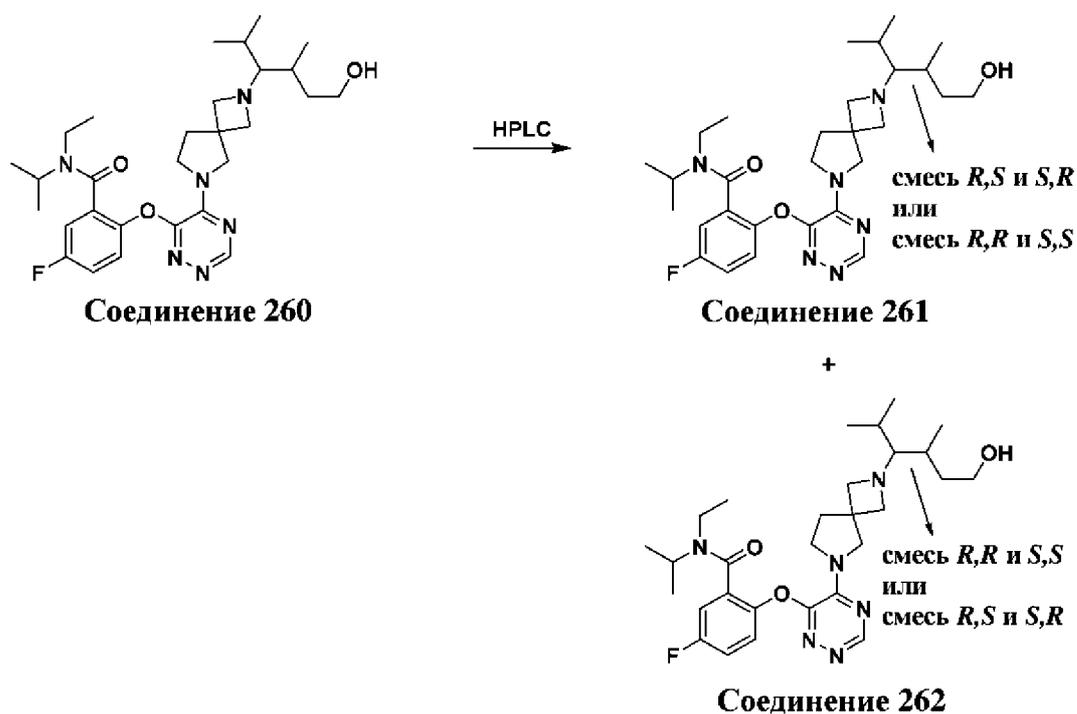


10 *N*-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-((3*R*)-6-((2-метоксипропил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (соединение 247) (70 мг) очищали с помощью SFC с использованием DAICEL
CHIRALPAK AD-H (колонка: 250 x 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А:
сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А:В = 75%:25% при 60 мл/мин) с
15 получением указанных в заголовке соединений: (соединения 248) (10 мг) и
(соединения 249) (30 мг), оба – в виде светло-желтого вязкого масла.

Соединения 261 и 262:

N-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-гидрокси-2,4-диметилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид (смесь
R,S и *S,R* или смесь *R,R* и *S,S*)

5 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-гидрокси-2,4-диметилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид (смесь
R,R и *S,S* или смесь *R,S* и *S,R*)



10 *N*-Этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-гидрокси-2,4-диметилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-
6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид (**соединение 260**) (5,0 г,
неочищенный) очищали с помощью HPLC (колонка: Xtimate C18, 150 x 40 мм, 5 мкм;
подвижная фаза: А: H₂O (0,05% аммиак), В: ACN, скорость потока: 60 мл/мин,
градиент: от 40% В до 60% В) с получением указанных в заголовке соединений:
15 (**соединения 261**) (220 мг) и (**соединения 262**) (300 мг) обоих в виде белых твердых
веществ.

Соединение 298

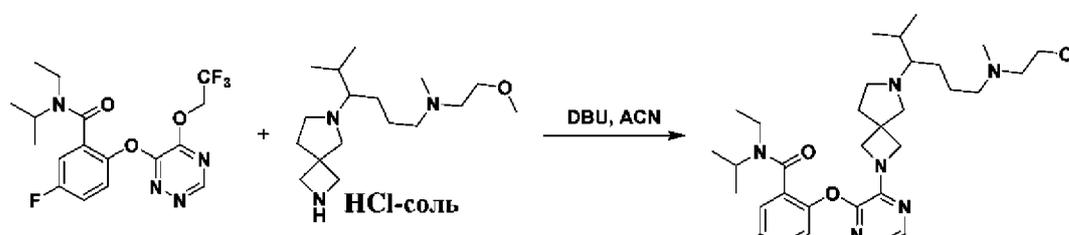
N-Этил-5-фтор-2-((5-(2-((3*R*)-6-гидрокси-2-метилгептан-3-ил)-2,6-
 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид

- 5 Следующее соединение синтезировали аналогичным способом описанный выше для промежуточного соединения 53

Соед. №	Структура	Исходные вещества
298		промежуточное соединение 97, бромид метилмагния

Соединение 301

- 10 *N*-Этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(6-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-
 метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)-1,2,4-триазин-6-
 ил)окси)бензамид



- 15 К раствору гидрохлорида *N*-(2-метоксиэтил)-*N*,5-диметил-4-(2,6-диазаспиро[3.4]октан-
 6-ил)гексан-1-амина (**промежуточного соединения 164**) (2,10 г, неочищенного) и DBU
 (1,80 г, 11,8 ммоль) в ACN (40 мл) добавляли *N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2,2,2-
 трифторэтоксид)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамид (**промежуточное соединение 159**)
 (600 мг, чистота 88%, 1,31 ммоль) в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали
 при 26°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном
 20 давлении и остаток очищали посредством препаративной HPLC с использованием
 Phenomenex Gemini-NX (колонка: 80×40 мм, 3 мкм, подвижная фаза: А: H₂O (0,05%
 аммиака), В: ACN, скорость потока: 30 мл/мин, при условии градиента: от 29% В до

99% В) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг) в виде бесцветного масла.

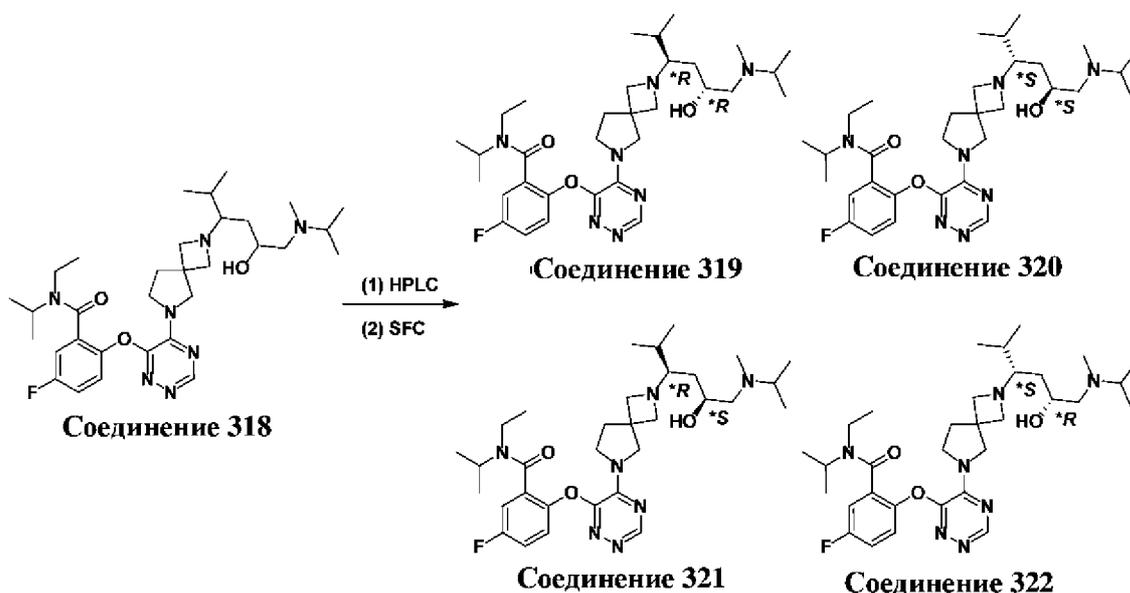
Соединения 319, 320, 321 и 322:

5 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3^{*R},5^{*R})-5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид

10 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3^{*S},5^{*S})-5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид

N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3^{*R},5^{*S})-5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид

15 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3^{*S},5^{*R})-5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид



20 *N*-Этил-5-фтор-2-((5-(2-(5-гидрокси-6-(изопропил(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид (соединение 318) (235 мг, чистота 91,5%) сначала отделяли посредством препаративной HPLC с использованием Welch Xtimate (колонка: 150×25 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,2% FA), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, при условии градиента: от 2% В до 32%) с получением смеси (соединения 319

и **соединения 320**) (95 мг, чистота по данным LCMS 88%) и смесь (**соединения 321** и **соединения 322**) (97 мг, чистота по данным LCMS 81%).

Смесь (**соединения 319** и **соединения 320**) (95 мг, чистота по данным LCMS 88%) и смесь (**соединения 321** и **соединения 322**) (97 мг, чистота по данным LCMS 81%)

5 дополнительно очищали по отдельности посредством препаративной HPLC с использованием Welch Xtimate (колонка: C18 100×40 мм, 3 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,075% TFA), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 30 мл/мин, при условии градиента: от 10% В до 40% В) с получением смеси (**соединения 319** и **соединения 320**) (73 мг, чистота по данным LCMS 98,9%) и смеси (**соединения 321** и **соединения 322**) (70 мг, чистота по данным LCMS 100%), оба – в виде TFA-солей.

10 Смесь (**соединения 319** и **соединения 320**) (70 мг, чистота по данным LCMS 98,9%, в виде TFA-соли) дополнительно разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В = 40:60 при 80 мл/мин) с получением **соединения 319** (15,5 мг) и **соединения 320** (16,2 мг), оба – в виде бесцветного вязкого масла.

15 Смесь (**соединения 321** и **соединения 322**) (65 мг, чистота по данным LCMS 100%, в виде TFA-соли) дополнительно разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: MeOH (0,1% аммиак), А:В = 65:35 при 80 мл/мин) с получением **соединения 322** (24 мг) и другой фракции (22 мг), которые дополнительно разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK AD (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 75:25 при 60 мл/мин) с получением **соединения 321** (16 мг).

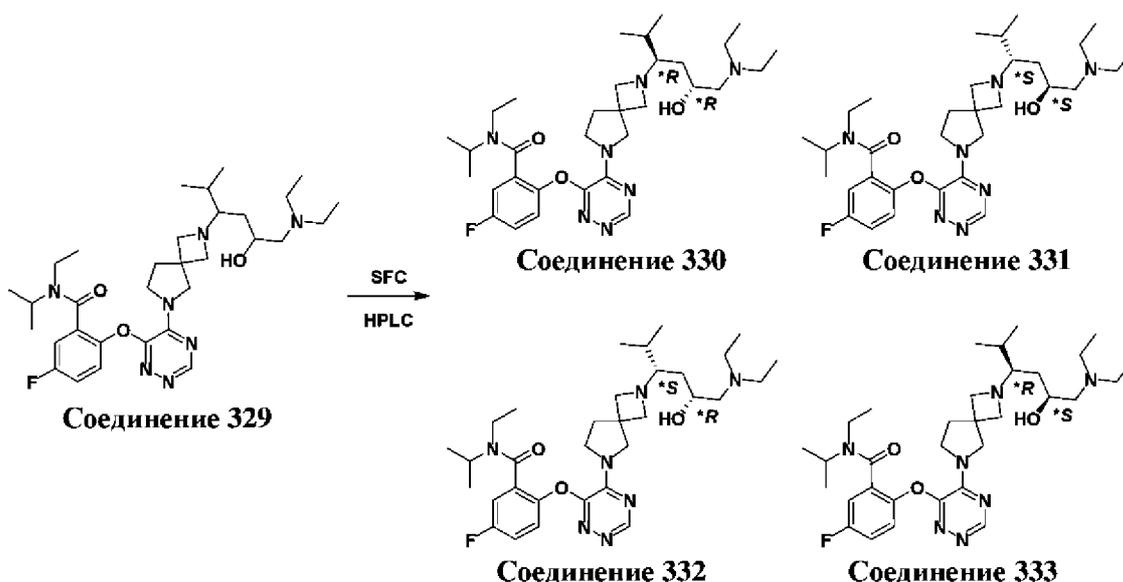
Соединения 330, 331, 332, 333:

2-((5-(2-((3*R,5*R)-6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид

5 2-((5-(2-((3*S,5*S)-6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид

10 2-((5-(2-((3*S,5*R)-6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид

2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-(диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-
изопропилбензамид



15 2-((5-(2-(6-(Диэтиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-
ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид (соединение 329)
(450 мг) сначала отделяли с помощью SFC с использованием Daicel chiralpak AD
(колонка: 250×30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH
(0,1% аммиак), А:В = 80:20 при 60 мл/мин) с получением смеси (соединения 330 и
20 соединения 331) (200 мг), соединения 332 (70 мг, чистота по данным LCMS 100%) и
соединения 333 (170 мг, чистота по данным LCMS 88,9%).

Соединение 333 (170 мг, чистота по данным LCMS 88,9%) дополнительно очищали
посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini-NX (колонка:

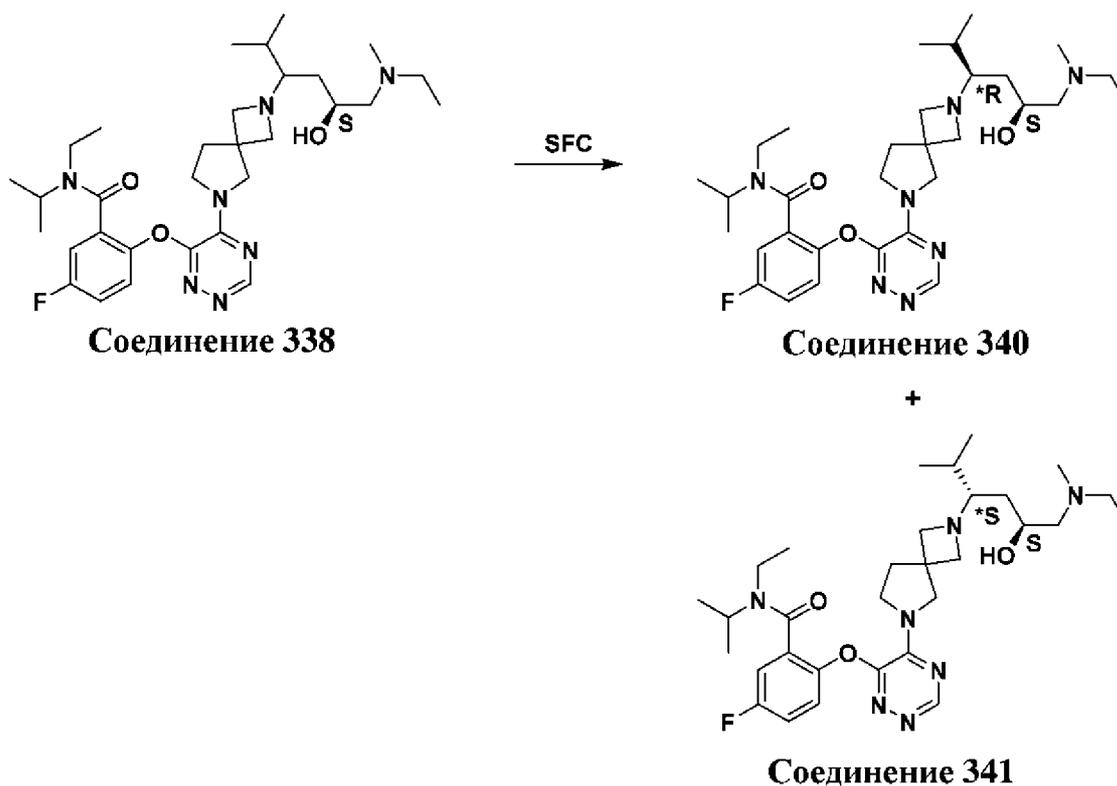
75×30 мм, 3 мкм, Подвижная фаза: А: Н₂О (0,05% аммиак + 10 мМ NH₄HCO₃), В: АСN, при условии градиента: от 33% В до 63%, скорость потока: 25 мл/мин) с получением **соединения 333** (69 мг, чистота по данным LCMS 97,5%).

- 5 Смесь (**соединения 330** и **соединения 331**) (200 мг) дополнительно разделяли с помощью хиральной HPLC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм, подвижная фаза: А: гептан, В: EtOH (0,1% аммиак), градиент от 30% В до 50%, скорость потока: 25 мл/мин) с получением **соединения 330** (60 мг, чистота по данным LCMS 75%) и **соединения 331** (60 мг, чистота по данным LCMS 92%).
- 10 **Соединение 330** (60 мг, чистота по данным LCMS 75%) и **соединение 331** (60 мг, чистота по данным LCMS 92%) дополнительно очищали по отдельности посредством препаративной HPLC с использованием Welch Xtimate (колонка: 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: Н₂О (0,2% FA), В: АСN, скорость потока: 25 мл/мин, при условии градиента: от 2% В до 32% В) и повышали основность с помощью аммиака с
- 15 получением **соединения 330** (29 мг, чистота по данным LCMS 100%) и **соединения 331** (23 мг, чистота по данным LCMS 100%).

Соединения 340 и 341:

N-этил-2-((5-(2-((3^{*R},5^S)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

5 *N*-этил-2-((5-(2-((3^{*S},5^S)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

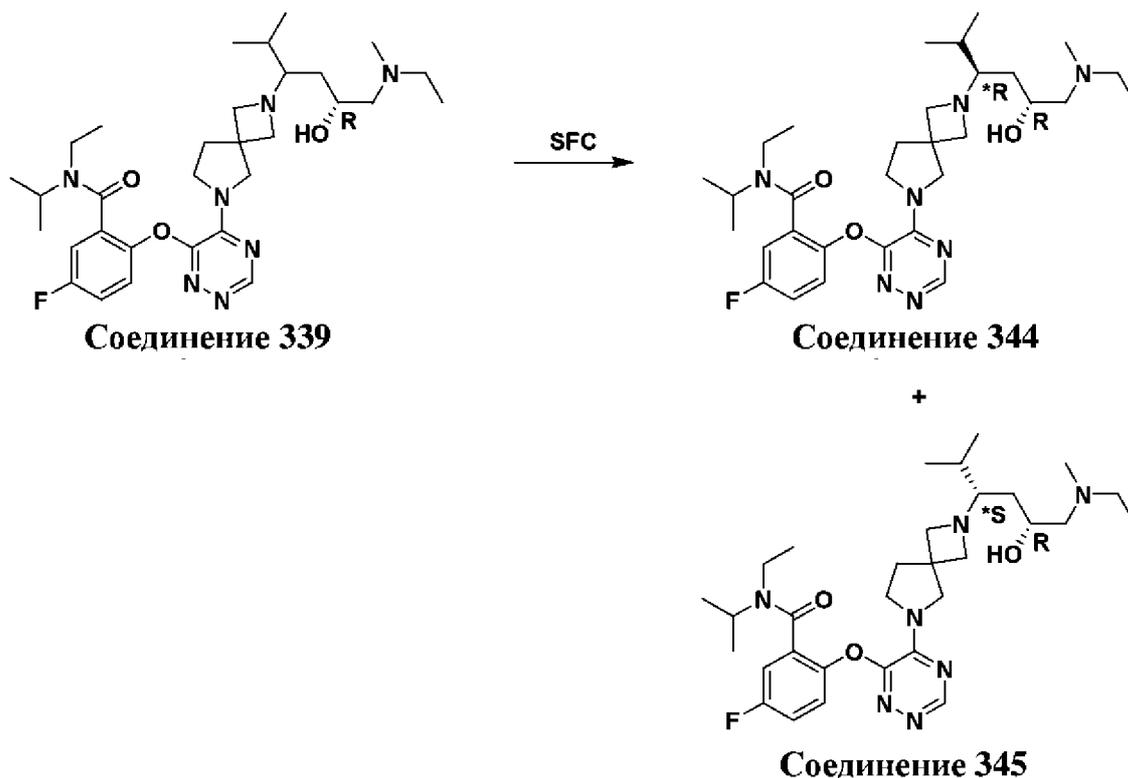


10 *N*-Этил-2-((5-(2-((5^S)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид (**соединение 338**) (160 мг) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1% аммиак), А: В = 55:45 при 80 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений (**соединения 340**) (30 мг) и (**соединения 341**) (66 мг), оба – в виде бесцветного масла.

Соединения 344 и 345:

N-этил-2-((5-(2-((3^{*R},5^R)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид

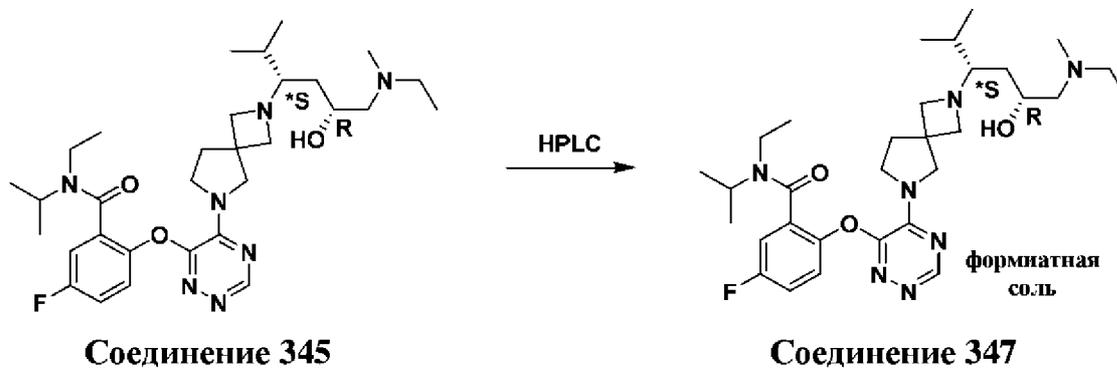
5 *N*-этил-2-((5-(2-((3^{*S},5^R)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид



10 *N*-Этил-2-((5-(2-((5^R)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
15 diaзаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид
(соединение 339) (200 мг) отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL
CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический
CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 45:55 при 80 мл/мин) с получением соединения 344
(100 мг, чистота по данным LCMS 98,4%) и соединения 345 (70 мг, чистота по данным
LCMS 76%), оба – в виде бесцветного вязкого твердого вещества.

Соединение 347

Формиат *N*-этил-2-((5-(2-((3*S,5R)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамида



5

N-Этил-2-((5-(2-((3*S,5R)-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропилбензамид (**соединение 345**) (70 мг, чистота по данным LCMS 76%) дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием Phenomenex Gemini-NX (колонка: 150×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: H₂O (0,225% FA), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 35 мл/мин, при условии градиента: от 15% В до 45% В) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, чистота по данным LCMS 99,6%) в виде белого твердого вещества.

10

LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,891 минуты, масса/заряд найденное значение 586,4 [M+H]⁺.

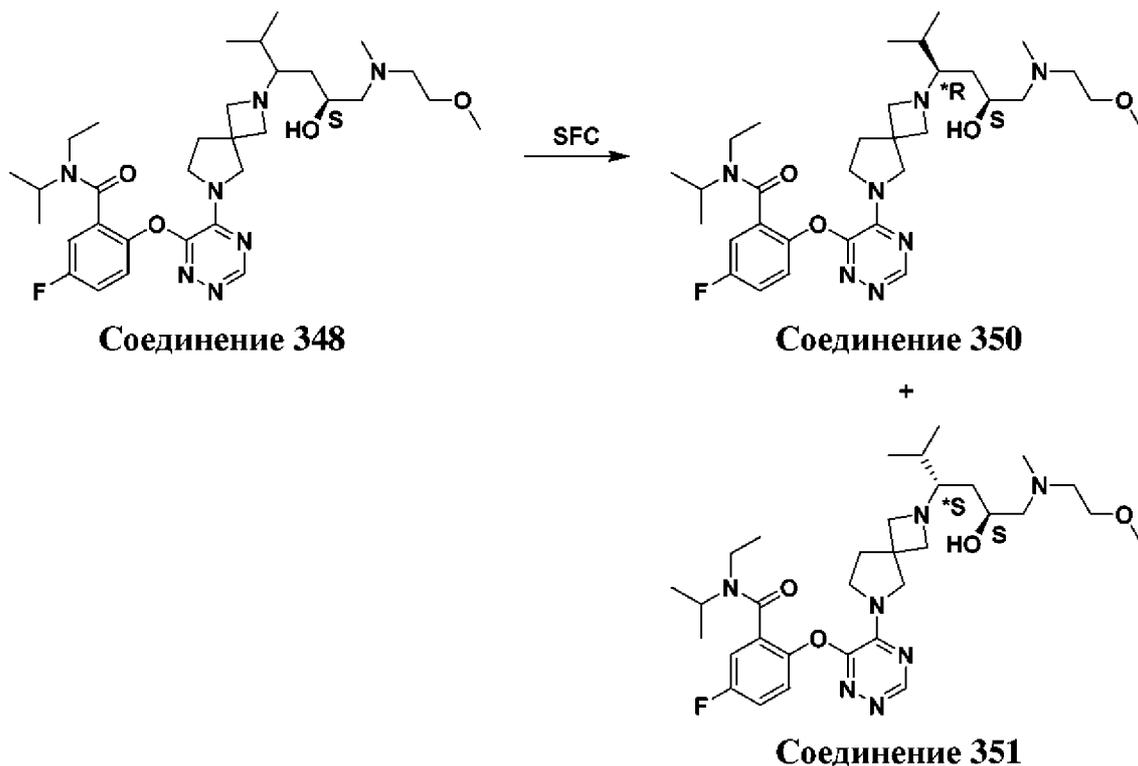
15

SFC (Способ 8): R_t = 2,652 мин.

Соединения 350 и 351:

N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3^{*R},5^S)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид

5 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3^{*S},5^S)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид



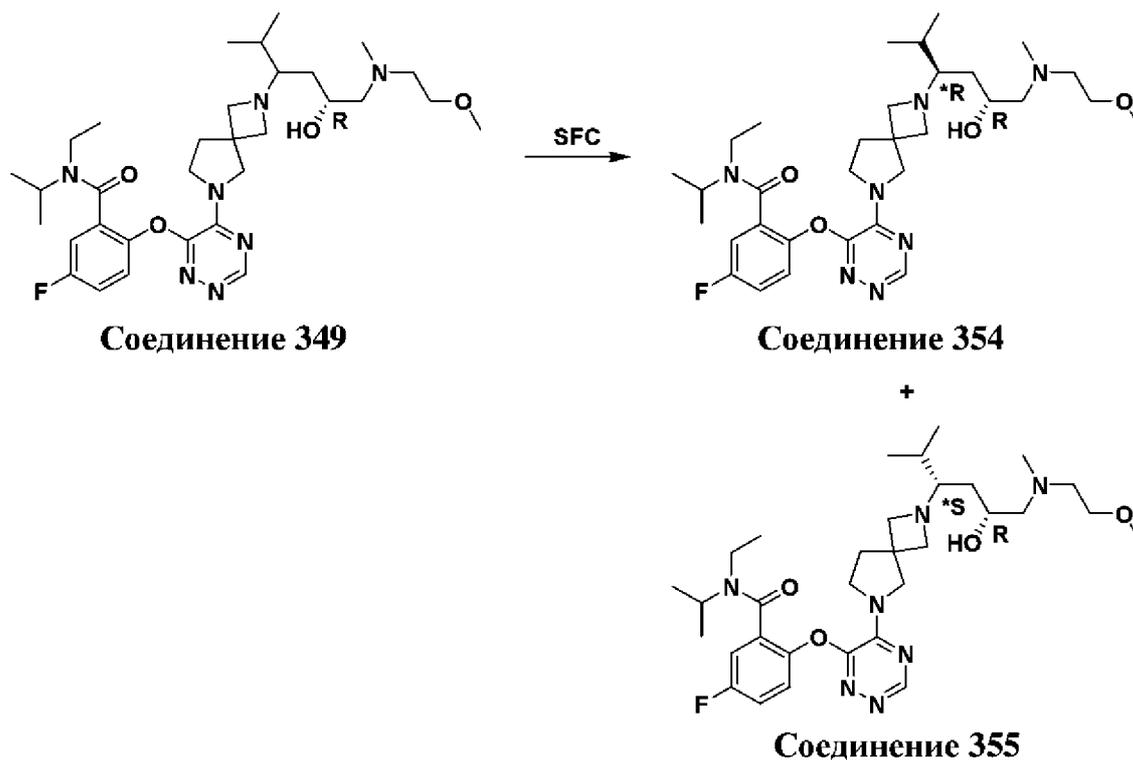
10 *N*-Этил-5-фтор-2-((5-(2-((5^S)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид (**соединение 348**) (60 мг) отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 55:45 при 80 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений (**соединения 350**) (22 мг) и

15 (**соединения 351**) (27,7 мг).

Соединения 354 и 355:

N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3**R*,5*R*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид

5 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3**S*,5*R*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид



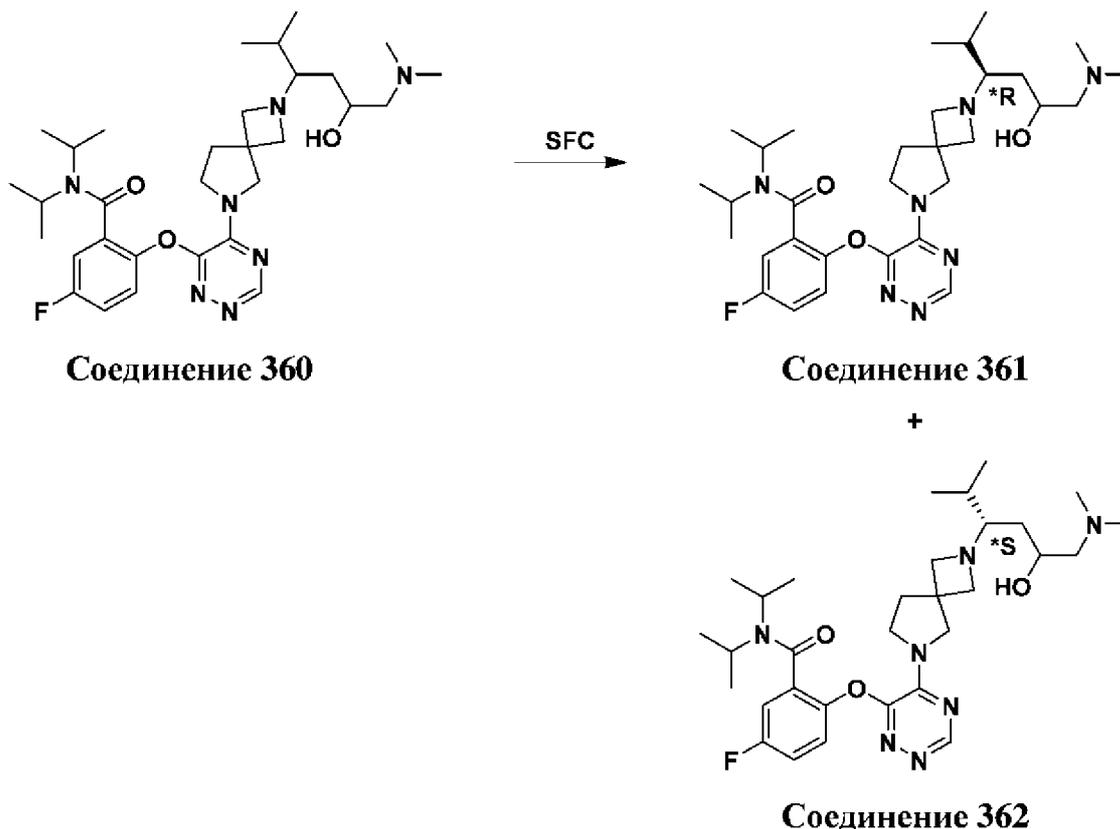
10 *N*-Этил-5-фтор-2-((5-(2-((5*R*)-5-гидрокси-6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид (**соединение 349**) (200 мг) отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 50:50 при 80 мл/мин) с

15 (**соединения 354**) (100 мг) и (**соединения 355**) (70 мг), оба – в виде бесцветного вязкого твердого вещества.

Соединения 361 и 362:

2-((5-(2-((3^{*R})-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
10 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-
диизопропилбензамид

5 2-((5-(2-((3^{*S})-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
15 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-
диизопропилбензамид

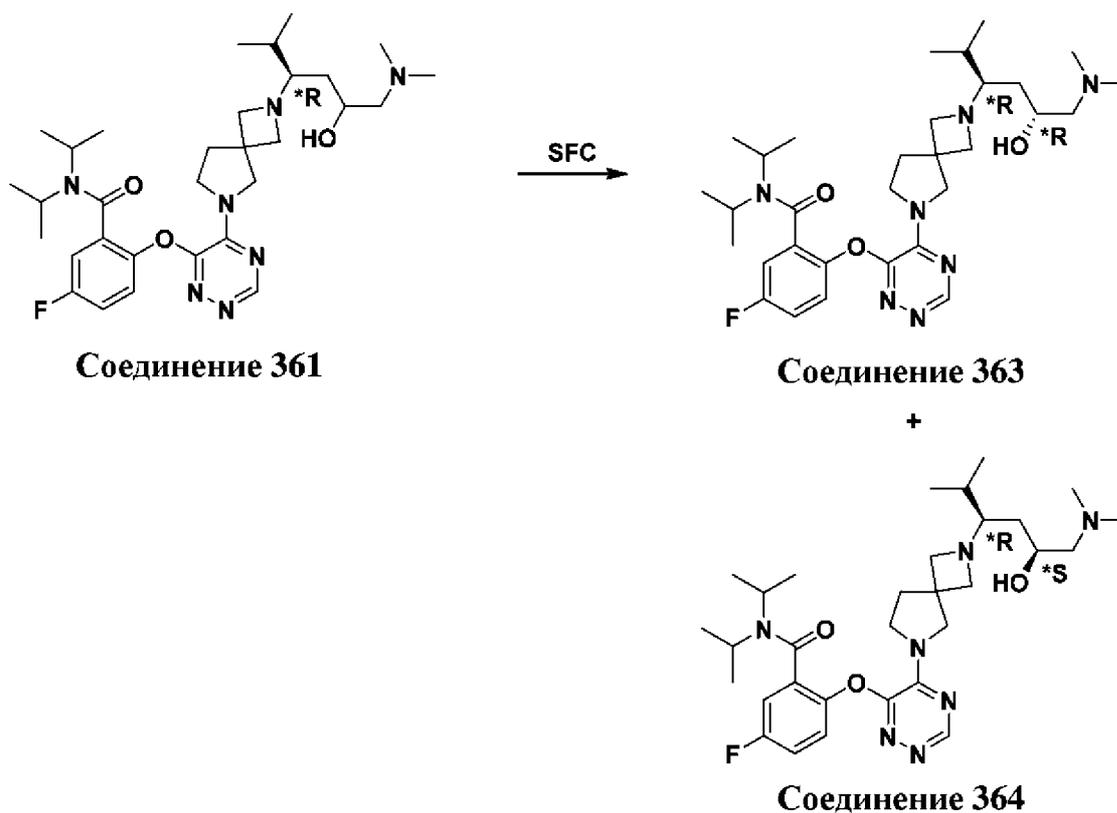


2-((5-(2-(6-(Диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-
10 6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид (**соединение 360**)
(250 мг) разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK IG
(колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: IPA (0,1%
аммиак), А:В = 40:40 при 80 мл/мин) с получением указанных в заголовке соединений
(**соединения 361**) (105 мг) и (**соединения 362**) (120 мг), оба в виде белого твердого
15 вещества.

Соединения 363 и 364:

2-((5-(2-((3*R,5*R)-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамид

5 2-((5-(2-((3*R,5*S)-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамид

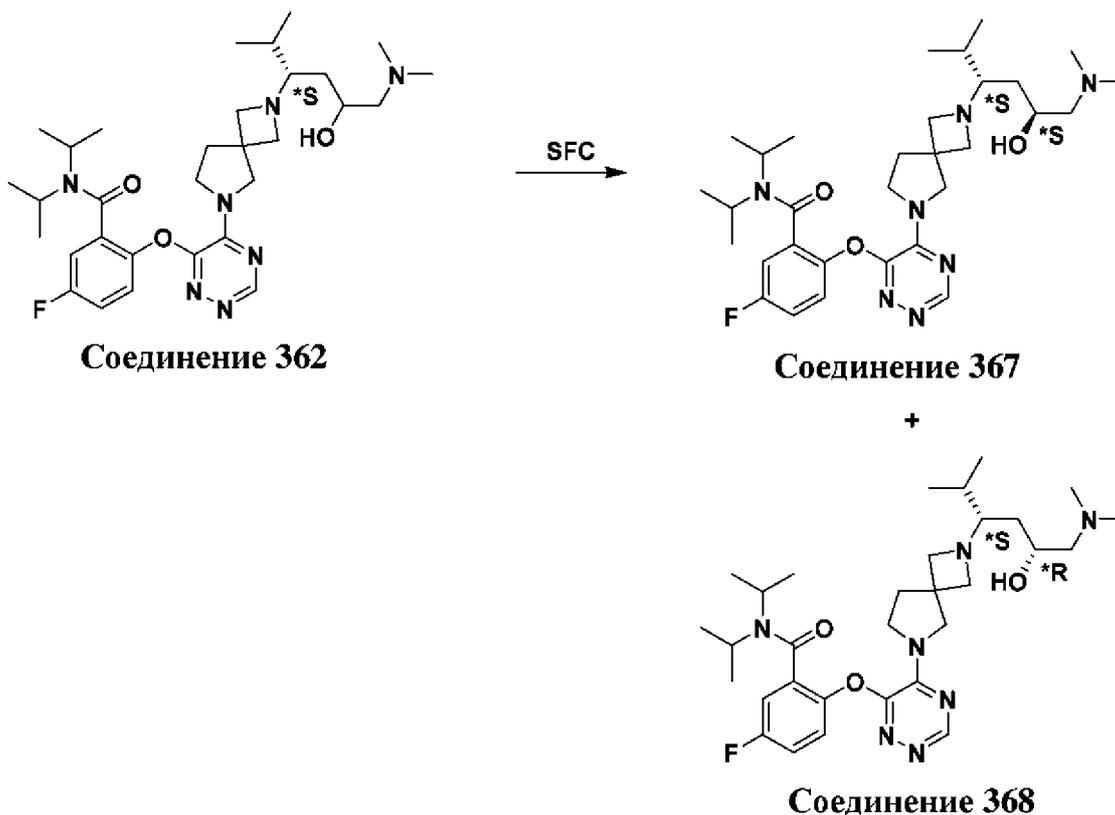


10 2-((5-(2-((3*R)-6-(Диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
(**соединение 361**) (105 мг) разделяли с помощью SFC с использованием Phenomenex-
Целлюлоза-2 (колонка: 250 x 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический
CO₂, В: 0,1% NH₃H₂O EtOH (0,1% аммиак), А:В = 65:35 при 80 мл/мин) с получением
указанных в заголовке соединений: (**соединения 363**) (45 мг) и (**соединения 364**) (35
15 мг), оба – в виде бесцветного вязкого твердого вещества.

Соединения 367 и 368:

2-((5-(2-((3*S,5*S)-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамид

5 2-((5-(2-((3*S,5*R)-6-(диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-
диизопропилбензамид

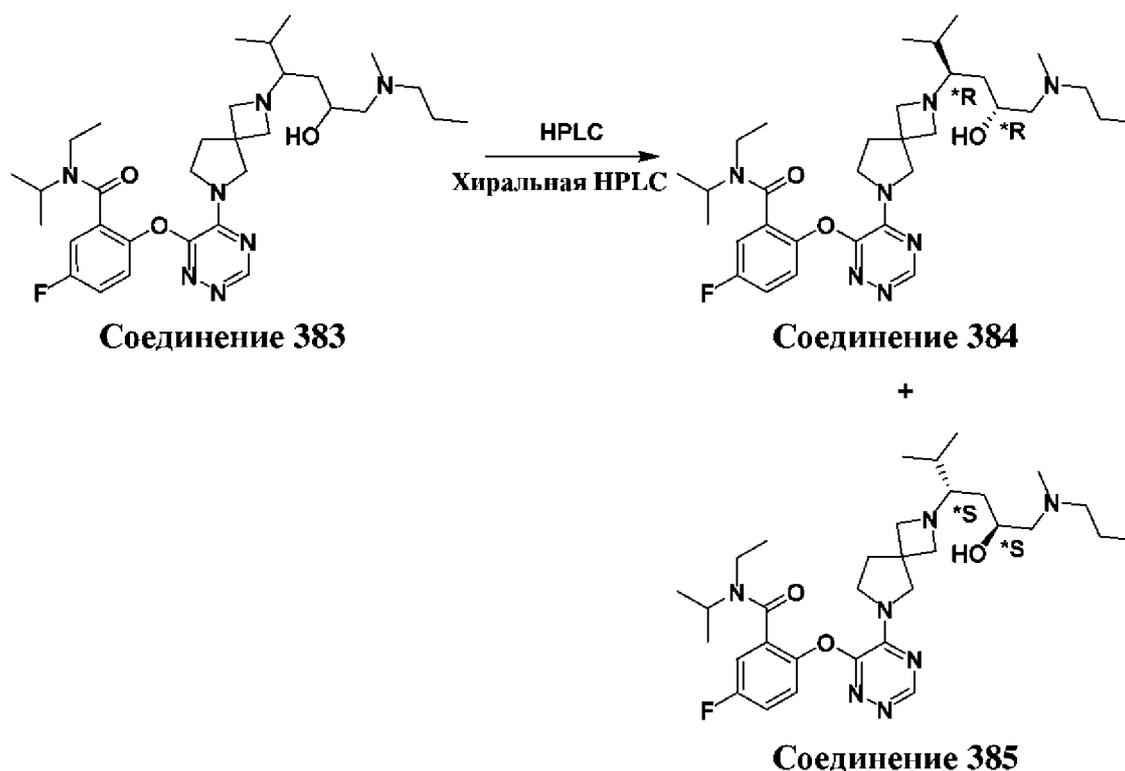


10 2-((5-(2-((3*S)-6-(Диметиламино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-N,N-диизопропилбензамид
(**соединение 362**) (120 мг) отделяли с помощью SFC с использованием DAICEL
CHIRALPAK AS (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический
CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 75:25 при 60 мл/мин) с получением указанных в
заголовке соединений: (**соединения 367**) (48 мг) и (**соединения 368**) (34 мг), оба – в
15 виде бесцветного масла.

Соединения 384 и 385:

N-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3^{*R},5^{*R})-5-гидрокси-2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид

5 *N*-этил-5-фтор-2-((5-(2-((3^{*S},5^{*S})-5-гидрокси-2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид



10 *N*-Этил-5-фтор-2-((5-(2-(5-гидрокси-2-метил-6-(метил(пропил)амино)гексан-3-ил)-2,6-
15 diaзаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-изопропилбензамид
(соединение 383) (432 мг) очищали посредством препаративной HPLC с
использованием Welch Xtimate (колонка: C18 100×40 мм, 3 мкм, подвижная фаза А:
Н₂О (0,075% TFA), подвижная фаза В: АСN, скорость потока: 30 мл/мин, при условии
градиента: от 10% В до 40% В) с получением смеси соединения 384 и соединения 385
15 (166 мг, в виде соли TFA).

Смесь соединения 384 и соединения 385 (166 мг, TFA соль) дополнительно разделяли
с помощью хиральной HPLC с использованием Daicel ChiralPak IG (колонка: 250×30
мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: гептан, В: EtOH (0,1% аммиак), скорость потока: 25
мл/мин, при условии градиента: от 20% В до 50% В) с получением указанных в

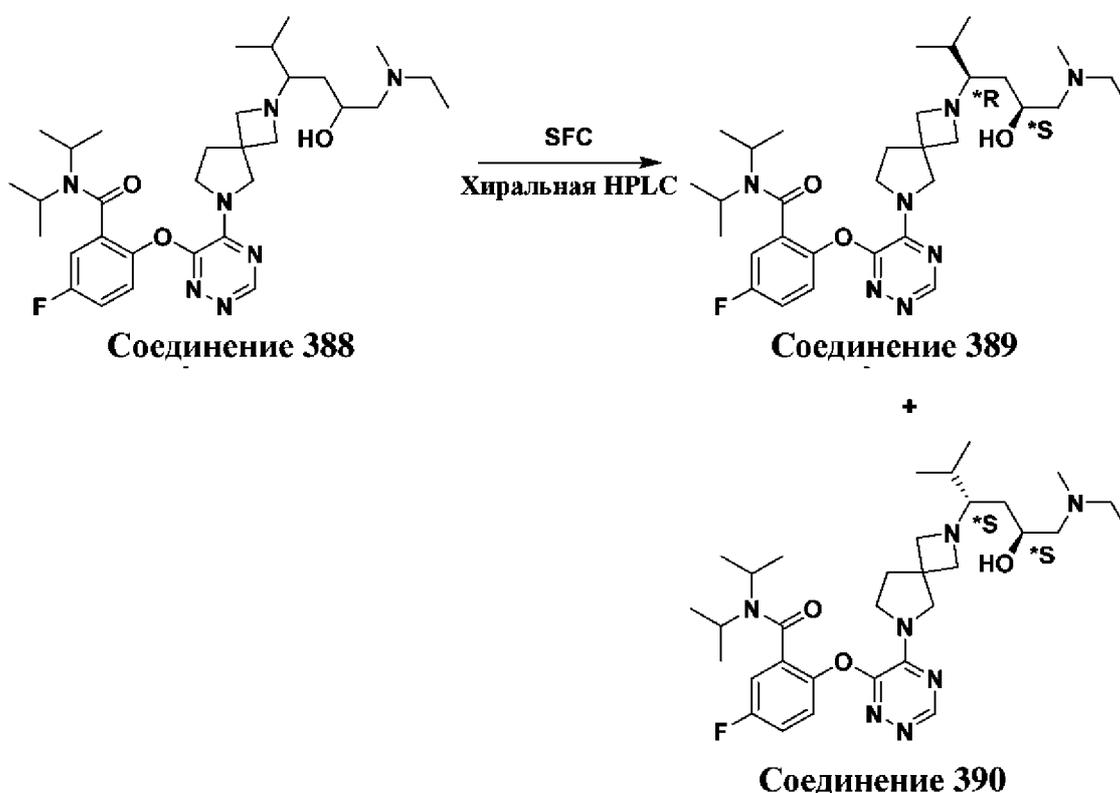
заголовке соединений (**соединения 384**) (30,7 мг) и (**соединения 385**) (14,4 мг), оба – в виде бесцветного вязкого масла.

Соединения 389 и 390:

5 **2-((5-(2-((3^{*R},5^{*S})-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-
диизопропилбензамид**

**2-((5-(2-((3^{*S},5^{*S})-6-(этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-**

10 **диизопропилбензамид**



2-((5-(2-(6-(Этил(метил)амино)-5-гидрокси-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N,N*-диизопропилбензамид
(**соединение 388**) (190 мг) сначала отделяли с помощью SFC с использованием Daicel
15 chiralpak IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂,
В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 60:40; скорость потока: 80 мл/мин) с получением
соединения 390 (45 мг) и смесь 3 диастереоизомеров. (120 мг).

Смесь 3 диастереоизомеров (120 мг) дополнительно разделяли с помощью хиральной
HPLC с использованием Daicel Daicel chiralpak IG (колонка: 250×30 мм, 10 мкм),

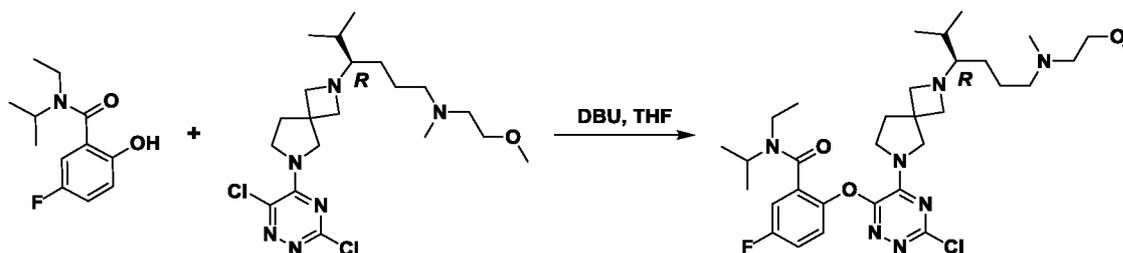
подвижная фаза: А: гептан, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = от 70:30 до 50:50, скорость потока: 25 мл/мин) с получением **соединения 389** (22,0 мг, чистота по данным LCMS 86,6%).

5 **Соединение 389** (22,0 мг, чистота по данным LCMS 86,6%) дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием Welch Xtimate (колонка: C18 150×25 мм, 5 мкм, подвижная фаза: А: H₂O (0,2% FA), В: ACN, при условии градиента: от 2% В до 32%, скорость потока: 25 мл/мин) и повышали основность с помощью аммиака с получением **соединения 389** (15,0 мг, 100% чистота по данным LCMS).

10 **Соединение 393**

(R)-2-((3-Хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензамид

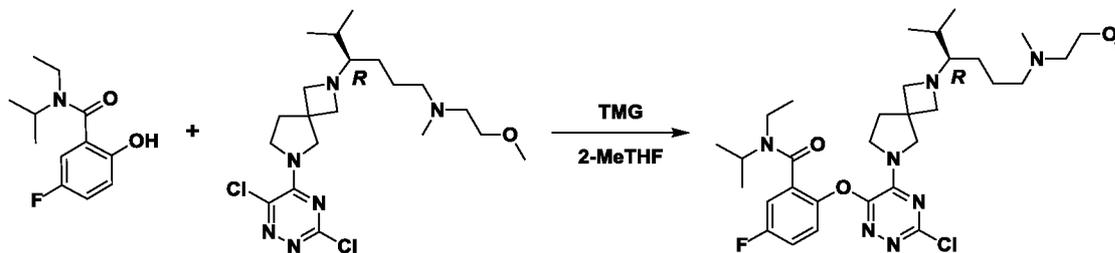
15 Способ получения А



Смесь *N*-этил-5-фтор-2-гидрокси-*N*-изопропилбензамида (**промежуточного соединения 28**) (1,10 г, 4,88 ммоль), (*R*)-4-(6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*,5-диметилгексан-1-амина (**промежуточного соединения 225**) (1,70 г, 3,82 ммоль) и DBU (750 мг, 4,93 ммоль) в безводном THF (15 мл) перемешивали при 40°C в течение 8 ч. После охлаждения до к. т. смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный осадок разбавляли с помощью DCM (60 мл) и промывали с помощью H₂O (20 мл × 3). Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали FCC (MeOH/DCM = 0% до 10%) с получением желтого масла (1,40 г), который дополнительно разделяли с помощью SFC с использованием DAICEL CHIRALPAK AD (колонка: 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO₂, В: EtOH (0,1% аммиак), А:В = 50:50 при 70 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление в сопле: 100 бар; температура

сопла: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г).

Способ получения В



К раствору 2-МеТНФ (*R*)-4-(6-(3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6-
дiazоспиро[3.4]октан-2-ил)-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*,5-диметилгексан-1-амина
(**промежуточного соединения 225**) (676 г а 14,8 вес. % раствор в 2-МеТНФ, с
поправкой на 100 г **промежуточного соединения 225**) и *N*-этил-5-фтор-2-гидрокси-*N*-
10 изопротилбензамида (**промежуточного соединения 28**) (50,6 г) в 2-МеТНФ (40 г) при
температуре от 20 до 30°C добавляли тетраметилгуанидин (31 г) и смесь перемешивали
в течение от 40 до 48 ч. Добавляли водный раствор 7% NaHCO₃ (500 г) и смесь
перемешивали в течение 30-60 мин. Водный слой удаляли и органический слой
15 промывали дважды с помощью 4% водного раствора NaOH (2 x 500 г) и один раз с
помощью 10% водного раствора Na₂SO₄ (500 г). Органический слой концентрировали
при пониженном давлении (<40°C) до 2,2~3,0 об. и промывали три раза с помощью
MeOH (1 x 790 г и 2 x 395 г) до тех пор, пока как содержание 2-МеТНФ, так и
содержание воды не составляло ≤1,0%, с получением необходимого соединения с
выходом на основе анализа 86%, в виде 60,1 вес. % раствора в метаноле.

Соединения 400, 414:

(R)-2-((3-хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-(этил-¹³C₂)-5-фтор-*N*-(пропан-2-ил-¹³C₃)бензамид

5 *(R)*-2-((3-хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-5-фтор-*N*-изопропил-*N*-метилбензамид

Следующие соединения синтезировали аналогичным способом, описанным выше для соединения 393 с помощью способа А

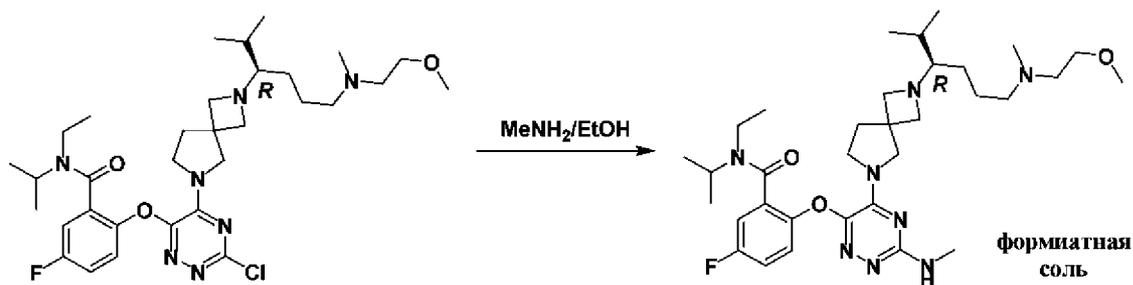
Соед. №	Структура	Исходные вещества
400		промежуточное соединение 237, промежуточное соединение 225
414		промежуточное соединение 247, промежуточное соединение 225

10

Соединение 395

формиат *(R)*-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-3-(метиламино)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида

15



Смесь (*R*)-2-((3-хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-
5 диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-
изопропилбензамида (**соединения 393**) (100 мг, 0,158 ммоль) и метанамина (1 мл, 33%
в EtOH) перемешивали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до к. т. смесь
концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,
который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Welch Xtimate C18
150×25 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,2% FA), подвижная фаза В: ACN,
скорость потока: 25 мл/мин, при условии градиента: от 5% В до 35%) с получением
указанного в заголовке соединения (49,8 мг, 43,6% выход) в виде вязкого твердого
10 вещества.

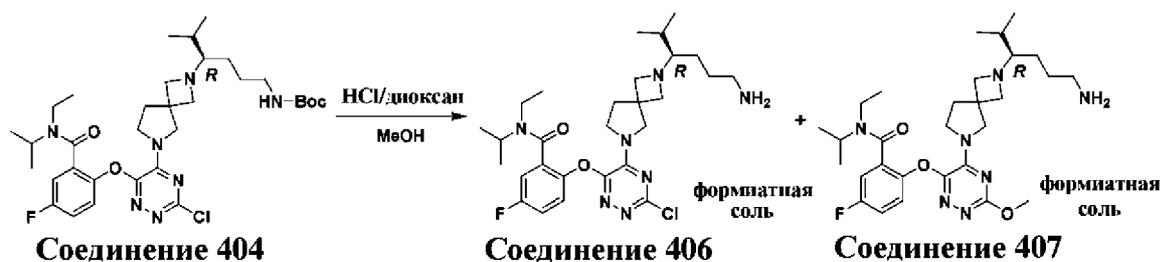
LC-MS (ESI) (Способ 2): R_t = 1,997 минуты, масса/заряд найденное значение 629,4
[M+H]⁺.

SFC (Способ 6): R_t = 1,228 мин.

15 **Соединения 406 и 407:**

**формиат (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6- diazаспиро[3.4]октан-6-ил)-
3-хлор-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида**

**формиат (*R*)-2-((5-(2-(6-амино-2-метилгексан-3-ил)-2,6- diazаспиро[3.4]октан-6-ил)-
20 3-метокси-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида**



К раствору *трет*-бутил-(*R*)-(4-(6-(3-хлор-6-(2-(этил(изопропил)карбамоил)-4-
фторфенокси)-1,2,4-триазин-5-ил)-2,6- diazаспиро[3.4]октан-2-ил)-5-
метилгексил)карбамата (**соединения 404**) (1,10 г, 1,66 ммоль) в MeOH (15,0 мл)
25 добавляли HCl/диоксан (15,0 мл, 60,0 ммоль, 4 М) и полученную смесь перемешивали
при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном
давлении с получением остатка, который очищали посредством препаративной HPLC с
использованием Welch Xtimate (колонка: C18 150×25 мм, 5 мкм, подвижная фаза А:
H₂O (0,2% FA), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 25 мл/мин, при условии

градиента от 3% В до 33% В) с получением указанных в заголовке соединений (соединения 406) (360 мг) и (соединения 407) (160 мг), оба – в виде вязкого масла. (Соединение 406) (60 мг) дополнительно очищали посредством препаративной HPLC с использованием Boston Green ODS (колонка: 150×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: H₂O (0,225% FA), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 35 мл/мин, при условии градиента от 5% В до 35% В) с получением указанного в заголовке соединения (соединения 406) (40 мг).

Соединение 406

LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 3,400 минуты, масса/заряд найденное значение 562,3 [M+H]⁺.

SFC (Способ 32): R_t = 2,093 мин.

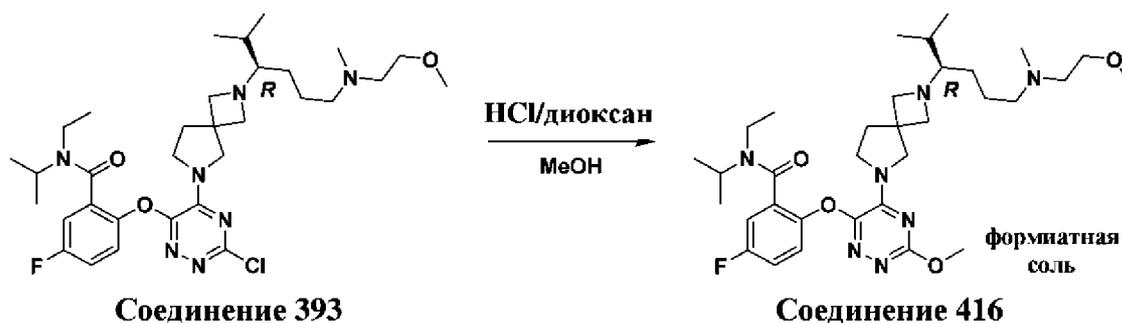
Соединение 407

LC-MS (ESI) (Способ 1): R_t = 2,028 минуты, масса/заряд найденное значение 558,3 [M+H]⁺.

SFC (Способ 6): R_t = 1,42 мин.

Соединение 416

Формиат (*R*)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропил-2-((3-метокси-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)бензамида



К раствору (*R*)-2-((3-хлор-5-(2-(6-((2-метоксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-*N*-этил-5-фтор-*N*-изопропилбензамида (соединения 393) (100 мг, 0,158 ммоль) в безводном MeOH (2 мл) добавляли HCl (1,6 мл, 6,40 ммоль, 4 М в диоксане). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение 60 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной HPLC (колонка: Boston Green ODS 150×30 мм, 5 мкм, подвижная фаза А: H₂O (0,225%

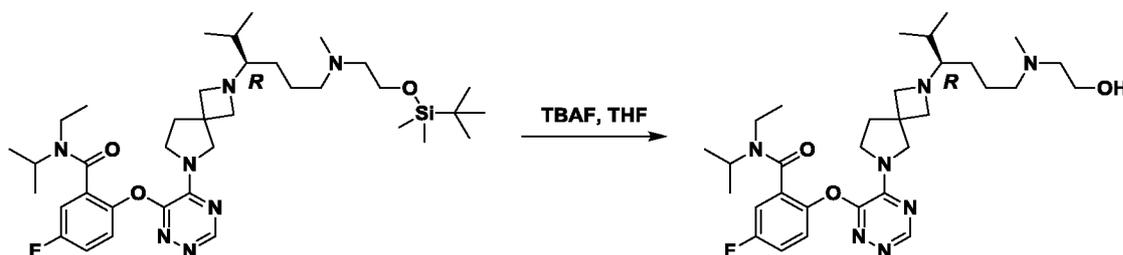
FA), подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 35 мл/мин, при условии градиента от 12% В до 42% В) с получением указанного в заголовке соединения (70,6 мг, выход 65,2%) в виде желтого вязкого твердого вещества.

LC-MS (ESI) (Способ 2): $R_t = 2,096$ минуты, масса/заряд найденное значение 630,4 [M+H]⁺.

SFC (Способ 33): $R_t = 2,587$ мин.

Соединение 286

(R)-N-Этил-5-фтор-2-((5-(2-(6-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-изопропилбензамид



TBAF (79 мкл; 0,079 ммоль) добавляли по каплям в раствор (R)-2-((5-(2-(6-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)(метил)амино)-2-метилгексан-3-ил)-2,6-

диазаспиро[3.4]октан-6-ил)-1,2,4-триазин-6-ил)окси)-N-этил-5-фтор-N-изопропилбензида (**промежуточного соединения 245**) (46 мг, 0,066 ммоль) в THF (2 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч, затем выливали в ледяную воду и добавляли EtOAc. Повышали основность смеси с помощью 10% водного раствора K₂CO₃ и органический слой отделяли, промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного вещества (45 мг), которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле (неподвижная фаза: немодифицированный диоксид кремния с частицами неправильной формы 4 г, подвижная фаза: 0,7% NH₄OH, 93% DCM, 7% MeOH). Фракции, содержащие продукт, смешивали и концентрировали. Полученный продукт лиофилизировали с помощью ACN/H₂O 20/80 с получением

указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 78%).
LC-MS (ESI) (Способ 4): $R_t = 3,048$ минуты, масса/заряд найденное значение 586,6 [M+H]⁺; 644,6 [M+CH₃COO]⁻

АНАЛИТИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ

Аналитическую информацию в разделе получения соединений выше или в таблицах ниже получали с использованием способов анализа, описанных ниже.

Способы ЯМР

5 Некоторые ЯМР-эксперименты выполняли с применением спектрометра Bruker Avance III 400 при температуре окружающей среды (298,6 К), в котором применяется внутренняя дейтериевая стабилизация, оснащенного головкой зонда BBO 400 МГц S1 5 мм с z-градиентами и работающего при 400 МГц для протонов и при 100 МГц в случае углерода. Химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (ppm). Значения J
10 выражены в Гц.

Некоторые ЯМР-эксперименты проводили с использованием спектрометра Varian 400-MR при температуре окружающей среды (298,6 К), в котором применяется внутренняя дейтериевая стабилизация, оснащенного головкой зонда Varian 400 4NUC PFG с z-градиентами и работающего при 400 МГц для протонов и при 100 МГц в случае
15 углерода. Химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (ppm). Значения J выражены в Гц.

Некоторые ЯМР-эксперименты проводили с использованием спектрометра Varian 400-VNMRS при температуре окружающей среды (298,6 К), в котором применяется внутренняя дейтериевая стабилизация, оснащенного головкой зонда Varian 400 ASW
20 PFG с z-градиентами и работающего при 400 МГц для протонов и при 100 МГц в случае углерода. Химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (ppm). Значения J выражены в Гц.

Некоторые ЯМР-эксперименты проводили с использованием спектрометра Bruker AVANCE III HD 300 при температуре окружающей среды (298,6 К), в котором
25 применяется внутренняя дейтериевая стабилизация, оснащенного головкой зонда PA BBO 300S1 BBF-H-D-05 Z 5 мм с z-градиентами и работающего при 300 МГц для протонов и при 75 МГц в случае углерода. Химические сдвиги (δ) приведены в частях на миллион (ppm). Значения J выражены в Гц.

30 LCMS (жидкостная хроматография/масс-спектрометрия)

Общая процедура

Измерение с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) осуществляли с применением насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или

УФ-детектора и колонки, указанной в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки подвели к масс-спектрометру (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится выставление настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описаны по их значениям экспериментального времени удерживания (R_t) и ионам. Если не указано иное, то в таблице данных указанной молекулярный ион представляет собой $[M+H]^+$ (протонированную молекулу) и/или $[M-H]^-$ (депротонированную молекулу). В случае, если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывали тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т. д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т. д.) описанное значение представляет собой значение, которое получали для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "к. т." означает комнатную температуру, "ВЕН" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "DAD" означает детектор на диодной матрице.

Таблица 1a. Коды способов LCMS (поток выражен в мл/мин; температура колонки (T) в °C; время анализа – в минутах).

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ---- Колонка T	Время анализа
1	Agilent	Waters XBridge C18 (2,0 x 50 мм, 5 мкм)	подвижная фаза А: H ₂ O с 0,04% TFA; подвижная фаза В: ACN с 0,02% TFA	100% А удерживание в течение 1 мин, градиент А от 100% А до 40% А применяли за 4 мин и от 40% А до 15% А за 2,5 мин. И затем обратно до 100% А за 2 мин и удерживание в течение 0,5 мин. Время перерыва перед следующим анализом составляло 0,5 мин.	0,8 ---- 50	10

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ---- Колонка Г	Время ана- лиза
2	Agilent	Waters XBridge C18 (2,0 x 50 мм, 5 мкм)	подвижная фаза А: H ₂ O с 0,04% TFA; подвижная фаза В: ACN с 0,02% TFA	Сначала 90% А удерживание в течение 0,8 мин. Затем применяли градиент А до 20% и 80% В за 3,7 мин и удерживание в течение 3 мин. И затем обратно до 90% А за 2 мин и удерживание в течение 0,5 мин. Время перерыва перед следующим анализом составляло 0,5 мин.	0,8 ---- 50	10
3	Agilent	Waters XBridge Shield RP18 (2,1 x 50 мм, 5 мкм)	подвижная фаза А: H ₂ O с 0,05% водным раствором аммиака; подвижная фаза В: ACN	Сначала 100% А удерживание в течение 1 мин. Затем применяли градиент до 40% А и до 60% В за 4 мин и затем до 5% А и 95% В за 2,5 мин. В конце обратно до 100% А за 2 мин и удерживание в течение 0,5 мин. Время перерыва перед следующим анализом составляло 0,5 мин.	0,8 ---- 40	10
4	Waters: Acquity UPLC® - DAD и Quattro Micro™	Waters BEH C18 (2,1 x 100 мм, 1,7 мкм)	подвижная фаза А: 95% CH ₃ COONH ₄ 7 мМ / 5% ACN подвижная фаза В: ACN	От 84,2% А в течение 0,49 мин, до 10,5% А за 2,18 мин, удерживание в течение 1,94 мин, обратно до 84,2% А за 0,73 мин, удерживание в течение 0,73 мин.	0,343 ---- 40	6,2
5	Agilent 1260/6120	Waters Sunfire C18 (2,0 x 30 мм, 2,5 мкм)	подвижная фаза А: H ₂ O с 0,1% FA; подвижная фаза В: ACN	градиент от 5% В до 95% В применяли за 2,5 мин и удерживание в течение 1,0 мин. Время перерыва перед следующим анализом составляло 0,8 мин.	1 ---- 40	3,5
6	Agilent 1260/6120	Waters Sunfire C18 (2,0 x 30 мм, 2,5 мкм)	подвижная фаза А: H ₂ O с 0,1% FA; подвижная фаза В: ACN	5% В удерживание в течение 1 мин, градиент от 5% В до 30% В применяли за 2 мин, и 30% В до 95% В за 0,5 мин и удерживание в течение 1,0 мин. Время перерыва перед следующим анализом составляло 0,8 мин.	1 ---- 40	4,5
7	Agilent LC 1260 с MS6120	XBridge C18, 4,6 × 150 мм, 3,5 мкм	Подвижная фаза А 0,05% TFA в H ₂ O Подвижная фаза В 0,05 % TFA в ACN	Время (мин) А% В% Исходный 95 5 11,0 65 35 13,0 5 95 15,0 5 95 16,0 95 5 20,0 95 5	1,5 ---- 45	20
8	Waters: Acquity® H-Класс - DAD и SQD2™	Waters BEH® C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	А: 95% 7 мМ CH ₃ COONH ₄ /5% CH ₃ CN, В: CH ₃ CN	От 95% А/5% В до 5% А за 1 мин, удерживание в течение 1,6 мин, назад до 95% А/5% В за 0,2 мин, удерживание в течение 0,5 мин	0,5 ---- 40	3,5

Аналитическая SFC

Общая процедура для способов SFC

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы для сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC), укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO₂) и модификатором, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенным проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей до 400 бар. В случае оснащения масс-спектрометром (МС) поток из колонки направлялся в (МС). В компетенции специалиста в данной области находится выставление настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

Таблица 2а. Аналитические способы SFC (расход выражен в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа - в минутах, противодействие (BPR) - в барах или фунт-сила на квадратный дюйм (фунтах/кв. дюйм). "ACN" означает ацетонитрил; "MeOH" означает метанол; "EtOH" означает этанол; "DEA" означает диэтиламин. Все другие сокращения, используемые в таблице ниже, определены ранее)

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время анализа
				Т кол.	BPR
1	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: MeOH (0,05% DEA)	40% MeOH (0,05% DEA) в CO ₂	3,2	10
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
2	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: IPA (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 4 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	2,8	8
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
3	Agilent 1260 с DAD (ChiralPak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 5,5 мин и удерживание 40% в течение 3 мин., затем 5% В в течение 1,5 мин	2,5	10
				40	100 бар
4	Waters UPCC с PDA	А: сверхкритический CO ₂	От 5% до 40% В за 2 мин и удерживание	4	4

Код способа	Колонка (Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	Подвижная фаза В: IPA (0,05% DEA)	Градиент 40% в течение 1,2 мин, затем 5% В в течение 0,8 мин	Расход	Время анализа 1500 фунтов/кв. дюйм
				35	
5	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: MeOH (0,05% DEA)	40% MeOH (0,05% DEA) в CO ₂	3,2	3
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
6	Waters UPCC с PDA (Chiralpak AD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 2 мин и удерживание 40% в течение 1,2 мин, затем 5% В в течение 0,8 мин	4	4
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
7	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: MeOH (0,05% DEA)	25% MeOH (0,05% DEA) в CO ₂	3,5	9
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
8	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 2 мин и удерживание 40% в течение 1,2 мин, затем 5% В в течение 0,8 мин	4	4
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
9	Waters UPCC с PDA (Cellulose 2 150 × 4,6 мм I.D., 5 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	50% В, удерживание в течение 10 мин	2,5	11
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
10	Agilent 1260 с DAD (ChiralPak AS-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	от 5% до 40% В в 5,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	2,5	7
				40	100 бар
11	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 4 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	2,8	8
				35	1500 фунтов/кв. дюйм.
12	Agilent 1260 с DAD (ChiralPak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: MeOH (0,1% этаноламин)	В изократическом режиме: 40% В	3	3
				40	100 бар
13	Waters UPCC с PDA (Chiralpak AS-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 4 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	2,8	8
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
14	Waters UPCC с PDA (Chiralcel OD-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 4 мин и 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	2,8	8
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
15	Waters UPCC с	А: сверхкритический	От 5% до 40% В за 2	4	4

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время анализа
	PDA (Chiralcel OD-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	мин и удерживание 40% в течение 1,2 мин, затем 5% В в течение 0,8 мин	35	1500 фунтов/кв. дюйм
16	Waters UPCC с PDA (Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: IPA (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 5 мин и от 40% до 5% В за 0,5 мин, удерживание 5% В в течение 1,5 мин	2,5	7
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
17	Waters UPCC с PDA (Cellulose-4 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	В изократическом режиме: 40% В	28	6
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
18	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: Сверхкритический CO ₂ В: MeOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 2 мин и удерживание 40% в течение 1,2 мин, затем 5% В в течение 0,8 мин	1	10
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
19	Agilent 1260 с DAD (ChiralPak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: IPA (0,05% DEA)	В изократическом режиме: 40% В	2,5	7
				40	1500 фунтов/кв. дюйм
20	Agilent 1260 с DAD (ChiralPak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	В изократическом режиме: 40% В	2,5	5
				40	1500 фунтов/кв. дюйм
21	Waters UPCC с PDA (Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: IPA (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 5 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин	2,5	10
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
22	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: MeOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В в 4 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем удерживание 5% В в течение 1,5 мин	2,8	8
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
23	Agilent 1260 с DAD (ChiralPak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: IPA (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 5,5 мин и удерживание 40% в течение 3 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	2,5	10
				40	100 бар
24	Waters UPCC с PDA (Chiralcel OJ-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 5 мин и от 40% до 5% В за 0,5 мин, удерживание 5% В в течение 1,5 мин	2,5	7
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
25	Waters UPCC с	А: сверхкритический	От 5% до 40% В за 2	2,8	6

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время анализа
	PDA (Chiralpak AS-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	35	1500 фунтов/кв. дюйм
26	Waters UPCC с PDA (Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 5 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 2,5 мин	2,5	10
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
27	Waters UPCC с PDA (Chiralpak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	В изократическом режиме: 40% В	3,2	9
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
28	Agilent 1260 с DAD (ChiralPak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: MeOH (0,05% DEA)	В изократическом режиме: 40% В	2,5	6
				40	100 бар
29	Waters UPCC с PDA (Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 5 мин и от 40% до 5% В за 0,5 мин, удерживание 5% В в течение 1,5 мин	2,5	7
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
30	Waters UPCC с PDA (Cellulose-2 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	В изократическом режиме: 40% В	2,8	5
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
31	Agilent 1260 с DAD (ChiralPak IG-3 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	В изократическом режиме: 40% В	2,5	6
				40	100 бар
32	Waters UPCC с PDA Chiralcel OJ-3 100×4,6 мм I.D., 3 мкм	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 4 мин и удерживание 40% в течение 2,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	2,8	8
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
33	Waters UPCC с PDA Chiralcel OD-3 100 ×4,6 мм I.D., 3 мкм	А: сверхкритический CO ₂ В: EtOH (0,05% DEA)	От 5% до 40% В за 4 мин и удерживание 40% в течение 0,5 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин	2,8	6
				35	1500 фунтов/кв. дюйм

Аналитическая хиральная HPLC

Общий способ

- 5 Измерения в ходе хиральной HPLC проводили с использованием системы для хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (хиральной HPLC), состоящей из насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и хиральной колонки, как указано в соответствующих способах. Сбор данных осуществляли с помощью соответствующего программного обеспечения.

5 Таблица 2b. Аналитические способы хиральной HPLC (расход выражен в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа - в минутах, противодавление (BPR) - в барах или фунт-сила на квадратный дюйм (фунтов/кв. дюйм). "ACN" означает ацетонитрил; "MeOH" означает метанол; "EtOH" означает этанол; "DEA" означает диэтиламин. Все другие сокращения, используемые в таблице ниже, определены ранее)

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время анализа
				Т кол.	BPR
1	Shimadzu LC-20AB с PDA (Lux Cellulose 2 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: гексан (0,1% DEA) В: EtOH (0,1% DEA)	В изократическом режиме: А:В = 70:30	1	15
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
2	Agilent 1260 с DAD (IE-3 150 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	MeOH (0,05% DEA)	удерживание при 100% MeOH (0,05% DEA) в течение 20 мин	1	20
				25	100 бар
3	Shimadzu LC-20AT (CHIRALPAK AD- 3 150 × 4,6 мм I.D., 5 мкм)	А: гексан В: EtOH	В изократическом режиме: А:В = 90:10	1	11
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
4	Shimadzu LC-20AB с PDA (Chiralpak IG-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: гексан (0,1% DEA) В: IPA	В изократическом режиме: А:В = 80:20	1	15
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
5	Shimadzu LC-20AT CP-HPLC-09 (CHIRALPAK AD- H 150 × 4,6 мм I.D., 5 мкм)	А: гексан (0,1% DEA) В: EtOH (0,1% DEA)	В изократическом режиме: А:В = 90: 10	1	15
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
6	Shimadzu LC-20AB с PDA (Chiralpak IG-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: гексан (0,1% DEA) В: EtOH (0,1% DEA)	В изократическом режиме: А:В = 70:30	1	10
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
7	Shimadzu LC-20AB	А: гексан (0,1% DEA)	В изократическом	1	10

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время анализа
				Т кол.	ВРР
	с PDA (Chiralpak IG-3 50 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	В: EtOH (0,1% DEA)	режиме: А:В = 80: 20	35	1500 фунтов/кв. дюйм
8	Shimadzu LC-20AD с PDA (Chiralpak IE 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: гексан (0,1% DEA) В: EtOH (0,1% DEA)	В изократическом режиме: А:В = 40:60	1	15
				35	1500 фунтов/кв. дюйм
9	Shimadzu LC-20AD с PDA (Chiralpak ID 100 × 4,6 мм I.D., 3 мкм)	А: гексан (0,1%DEA) В: EtOH (0,1% DEA)	В изократическом режиме: А:В = 60:40	1	10
				35	1500 фунтов/кв. дюйм

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

1) Анализ взаимодействия менин-MLL методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF)

5

В необработанный белый 384-луночный титрационный микропланшет добавляли 40 нл 200X тестируемого соединения в DMSO и 4 мкл 2X менина, меченного хелатом тербия (см. ниже получение) в аналитическом буфере (40 мМ Трис-НСl, рН 7,5, 50 мМ NaCl, 1 мМ DTT (дитиотреитол) и 0,05% Pluronic F-127). После инкубации тестируемого соединения и менина, меченного хелатом тербия, в течение 30 мин при температуре окружающей среды добавляли 4 мкл 2X MBM1 пептида, меченного FITC (FITC-β-аланин-SARWRFPARPGT-NH₂) ("FITC" означает флуоресцеинизотиоцианат), в аналитическом буфере, титрационный микропланшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 1 мин, и анализируемые смеси инкубировали в течение 15 мин при температуре окружающей среды. Относительное количество комплекса менина и FITC-MBM1, присутствующего в анализируемой смеси, определяли путем измерения гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF) для донорно-акцепторной пары флуорофоров тербий-FITC с помощью микропланшет-ридера EnVision (возбуждение при 337 нм/испускание тербия при 490 нм/испускание FITC при 520 нм) при температуре окружающей среды. Степень резонансного переноса энергии флуоресценции (значение HTRF) выражается в виде соотношения интенсивности испускания флуоресценции для флуорофоров FITC и тербия ($F^{em} 520 \text{ нм}/F^{em} 490 \text{ нм}$). Конечные концентрации реагентов в анализе связывания составляли 200 пМ менина, меченного хелатом тербия, 75 нМ пептида MBM1, меченного FITC, и 0,5% DMSO в

10

15

20

аналитическом буфере. Процедуры титрования тестируемых соединений для исследования их дозозависимого эффекта проводили с использованием схемы четырехкратных серийных разведений с 11 точками, как правило, начиная с 10 мкМ. Активность соединений первоначально определяли путем расчета % ингибирования при каждой концентрации соединения в соответствии с уравнением 1:

$$\% \text{ ингибирования} = ((\text{НС} - \text{LC}) - (\text{FP}^{\text{соединение}} - \text{LC})) / (\text{НС} - \text{LC}) \times 100$$

(Уравнение 1),

где LC и НС представляют собой значения HTRF в анализе в присутствии или в отсутствие насыщающей концентрации соединения, которое конкурирует с FITC-

MBM1 за связывание с менином, и $\text{HTRF}^{\text{соединение}}$ представляет собой измеренное значение HTRF в присутствии тестируемого соединения. Значения HTRF для НС и LC представляют собой средние значения по меньшей мере 10 повторностей на планшет. Для каждого тестируемого соединения значения % ингибирования откладывали на графике в зависимости от логарифма концентрации тестируемого соединения, и значение IC_{50} получали в результате аппроксимации этих данных в соответствии с уравнением 2:

$$\% \text{ ингибирования} = \text{Нижнее значение} + (\text{Верхнее значение} - \text{Нижнее значение}) / (1 + 10^{((\log IC_{50} - \log[\text{соед}]) \times \chi))} \quad (\text{Уравнение 2}),$$

где Нижнее значение и Верхнее значение представляют собой соответственно нижнюю и верхнюю асимптоты кривой дозозависимого эффекта, IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, которая обеспечивает 50% ингибирование сигнала, и χ представляет собой коэффициент Хилла.

Мечение менина с помощью криптоата тербия. Менин (ак 1-610-6xhis-метка, 2,3 мг/мл в 20 mM HEPES (2-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]этансульфоновая кислота), 80 mM NaCl, 5 mM DTT (дителиотреитол), pH 7,5) метили криптоатом тербия следующим образом. 200 мкг менина подвергали замене буфера на 1x буфер HEPES. 6,67 мкМ менина инкубировали с 8-кратным молярным избытком NHS (N-гидрохисукцинимид)-криптоата тербия в течение 40 минут при комнатной температуре. Половину меченого белка очищали от свободной метки путем прогона реакционной смеси через колонку NAP5 с буфером для элюирования (0,1 M HEPES, pH 7 + 0,1% BSA (бычий сывороточный альбумин)). Другую часть элюировали с помощью 0,1 M забуференного фосфатом солевого раствора (PBS), pH 7. В каждом случае собирали 400 мкл элюента, разделяли на аликвоты и замораживали при -80°C . Конечная концентрация белка

менина, меченного тербием, составляла 115 мкг/мл в буфере Hepes и 85 мкг/мл в буфере PBS соответственно.

Белковая последовательность менина (SEQ ID NO: 1):

5 MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNV
PELTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSREL
VKKVSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFVVGACQALGLRDVH
LALSEDHAWVVFPGNGEQTA EVTWHGKGNEDRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYM
RCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLA
10 DLEELEPTPGRPDPLTYHKGIA SAKTYRDEHIYPYMYLAGYHCRNRNVREALQA
WADTATVIQDYNCREDEEIYKEFFE VANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGT
QSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPV LHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQK
VRIVSREAEAAEAEERPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKPPALDKGLGTGQGAV
SGPPRKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPAASPPPEGPV LTFQSEKMKGMKELLVAT
15 KINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDY TLSFLKRQRKGLHHHHHHH

2а) Анализ пролиферации

Антипролиферативный эффект тестируемых соединений, являющихся ингибиторами белок-белковых взаимодействий менин-MLL, оценивали на линиях лейкемических
20 клеток человека. Линия клеток MOLM14 содержит транслокацию MLL и экспрессирует слитый белок на основе MLL, MLL-AF9 соответственно, а также белок дикого типа со второго аллеля. Также тестировали клетки OCI-AML3, которые несут генную мутацию NPM1c. Линии клеток с перестройкой MLL (например MOLM14) и линии клеток с мутацией NPM1c проявляют сигнатуры экспрессии генов
25 HOXA/MEIS1, сходные с таковыми у стволовых клетках. КО-52 применяли в качестве контрольной линии клеток, содержащей два аллеля *MLL (KMT2A)* дикого типа, чтобы исключить соединения, которые демонстрируют общие цитотоксические эффекты.

Клетки MOLM14 культивировали в RPMI-1640 (Sigma Aldrich), дополненной 10% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (HyClone), 2 mM L-глутамина
30 (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). Линии клеток КО-52 и OCI-AML3 размножали в альфа-MEM (Sigma Aldrich), дополненной 20% термоинактивированной фетальной бычьей сыворотки (HyClone), 2 mM L-глутамина (Sigma Aldrich) и 50 мкг/мл гентамицина (Gibco). Клетки поддерживали на уровне 0,3-2,5 миллиона клеток на мл во время культивирования, и количество пассажей не превышало 20.

Чтобы оценить антипролиферативные эффекты, 200 клеток MOLM14, 200 клеток OCI-AML3 или 300 клеток КО-52 высевали в 200 мкл среды на лунку в 96-луночные круглодонные планшеты со сверхнизкой адгезией (Costar, номер по каталогу 7007). Количество клеток для посева выбирали с учетом кривых роста для обеспечения линейного роста на всем протяжении эксперимента. Тестируемые соединения добавляли в различных концентрациях, а содержание DMSO нормализовали до 0,3%. Клетки инкубировали в течение 8 дни при 37°C и 5% CO₂. Рост сфероидоподобных структур измеряли в режиме реального времени путем визуализации живых клеток (IncuCyteZOOM, Essenbio, объектив с увеличением 4x) с получением изображений в день 8. Конфлюэнтность (%) в качестве показателя размера сфероидов определяли с помощью инструмента комплексного анализа.

Чтобы определить эффект тестируемых соединений с течением времени, рассчитывали конфлюэнтность в каждой лунке в качестве показателя размера сфероидов. Конфлюэнтность при наиболее высокой дозе эталонного соединения применяли в качестве исходного уровня для LC (контроль нижнего уровня), и конфлюэнтность клеток, обработанных DMSO, использовали в качестве 0% цитотоксичности (контроль верхнего уровня, НС).

Абсолютные значения IC₅₀ рассчитывали как процентное изменение конфлюэнтности следующим образом.

LC = контроль нижнего уровня: клетки обрабатывали, например, с помощью 1 мкМ цитотоксического средства, представляющего собой стауроспорин, или, например, клетки обрабатывали с помощью альтернативного подходящего соединения в высокой концентрации

НС = контроль верхнего уровня: Средняя конфлюэнтность (%) (клетки, обработанные DMSO)

$$\% \text{ эффекта} = 100 - (100 \times (\text{образец} - \text{LC}) / (\text{НС} - \text{LC}))$$

Для расчета IC₅₀ применяли GraphPad Prism (версия 7.00). Уравнение дозозависимого эффекта применяли для построения графика зависимости % эффекта от log₁₀ концентрации соединения с переменным угловым коэффициентом и установлением максимума, соответствующего 100%, и минимума, соответствующего 0%.

2b) Анализ экспрессии мРНК MEIS1

Экспрессию мРНК MEIS1 при обработке соединением проверяли с помощью анализа Quantigene Singleplex (Thermo Fisher Scientific). Данная технология обеспечивает возможность прямого количественного определения целевых мРНК с использованием зондов, гибридизирующихся с определенными представляющими интерес последовательностями-мишенями, и сигнал выявляют с использованием многорежимного планшет-ридера Envision (PerkinElmer). Для данного эксперимента применяли линию клеток MOLM14. Клетки высевали в 96-луночные планшеты при плотности 3750 клеток/луночка в присутствии увеличивающихся концентраций соединений. После инкубации в течение 48 часов с соединениями клетки лизировали в буфере для лизиса и инкубировали в течение 45 минут при 55°C. Клеточные лизаты смешивали с зондом для захвата, специфическим к MEIS1 человека, или с зондом, специфическим к RPL28 (рибосомный белок L28) человека, в качестве контроля нормализации, а также блокирующими зондами. Затем клеточные лизаты переносили в специально разработанный для анализа планшет для гибридизации (Thermo Fisher Scientific) и инкубировали в течение 18-22 часов при 55°C. Впоследствии планшеты промывали для удаления несвязавшихся материалов, а затем последовательно добавляли смеси для предварительной амплификации, смеси для амплификации и меченого зонда. Сигналы (= количество генов) измеряли с помощью многорежимного планшет-ридера Envision. IC₅₀ рассчитывали с помощью моделирования дозозависимого эффекта с использованием соответствующего программного обеспечения. Для всех генов, не относящихся к генам домашнего хозяйства, ответ соответствует количеству, скорректированному по фону и относительной экспрессии. В случае каждого образца каждый сигнал тестируемого гена (с вычитанием фона) делили на сигнал нормализации генов (RPL28: с вычитанием фона). Кратные изменения рассчитывали путем деления нормализованных значений для обработанных образцов на нормализованные значения для образца, обработанного с помощью DMSO. Кратные изменения каждого гена-мишени применяли для расчета IC₅₀.

Таблица 3. Биологические данные – анализ HTRF, анализ пролиферации и анализ экспрессии мРНК MEIS1.

Номер соединения	IC ₅₀ по HTRF-30 мин инкубация (нМ)	IC ₅₀ по MEIS1 (мкМ)	IC ₅₀ по анализу сфероидов_OneTime MOLM14 (мкМ)	IC ₅₀ по OCI-AML3 (мкМ)	IC ₅₀ по анализу сфероиду_OneTime KO-52 (мкМ)
1	0,13	0,075	0,23	0,17	>15
2	3,31	>2,5	2,22		>15
3	0,10	0,095	0,042	0,31	>15
4	0,095	0,02	0,03	0,39	>15
5	2,26	~0,99	0,84		>15
6	0,61	0,36	0,48	1,86	>15
7	86,20	>2,5	>3,75		>15
8	0,43	~0,65	1,02	2,15	>15
9	44,66		>3,75		>15
10	0,18	0,41	0,34	1,68	>15
11	0,11	0,018	0,021	0,21	8,38
12	0,12	0,039	0,036	0,63	8,24
13	0,40	0,077	0,061	0,21	>15
14	0,05	0,0085	0,01	0,069	3,10
15	0,25	0,071	0,10	0,46	3,70
16	1,85	~0,67	0,37		10,51
17	0,61	0,24	0,30	1,44	6,79
18	0,30	0,15	0,12	0,66	>15
19	0,11	0,033	0,058	0,16	>15
20	4,19	>1	>0,94		>15
21	10,41	>1	>0,94		>15
22	1,79	~0,76	0,36		12,82
23	0,22	0,15	0,17	0,81	13,82
24	0,97	~0,84	0,69	2,68	>15
25	10,52	~1,2	>3,75		>15
26	0,28	0,49	0,27	1,34	>15
27	0,09	0,02	0,021	0,091	6,85
28	2,75	>1	0,60	1,36	>15
29	2,42	~2,25	0,97		>15
30	0,067	0,099	0,13	0,47	>15
31	2,28	>1	>0,94		>15
32	0,10	0,088	0,058	0,28	12,9
33	2,84	>1	>0,94		>15
34	0,87	>1	3,84	3,44	>15
35	0,15	0,12	0,20	0,49	>15
36	2,60	>1	>0,94		>15
37	0,12	0,039	0,04	0,43	>15
38	1,16	~1,1	0,52		>15
39	0,26	0,044	0,027	0,14	>15
40	0,40	0,019	0,019	0,074	9,54
41	0,36	0,024	0,011	0,17	>15
42	15,00				
43	0,55	~0,24	0,29	1,20	>15
44	46,62	>2,5	>3,75		>15
45	0,37	0,21	0,22	1,25	>15
46	59,70	>2,5	>3,75		>15
47	0,31	0,14	0,22	0,6	10,84
48	70,39	>1	>0,94		>15
69	0,099	0,016	0,02	0,087	7,18
70	0,098	0,017	0,017	0,12	7,75

Номер соединения	IC ₅₀ по HTRF-30 мин инкубация (нМ)	IC ₅₀ по MEIS1 (мкМ)	IC ₅₀ по анализу сфероидов_OneTime MOLM14 (мкМ)	IC ₅₀ по ОСI-AML3 (мкМ)	IC ₅₀ по анализу сфероиду_OneTime KO-52 (мкМ)
70a	0,18	0,017	0,011	0,08	
71		0,38	0,56	1,47	12,81
74	0,51	0,26	0,14	1,29	10,57
75	0,21	0,14	0,053	0,41	>15
76	2,56		0,34	2,39	
77	0,51	0,12	0,10	1,32	13,66
78	3,69	>1	>0,94	12,18	>15
83	0,14	0,092	0,17	0,42	6,24
84	5,90	>1	>0,94	7,17	>15
88	0,083	0,13	0,12	0,81	14
89	3,79				
90	0,16		0,04	0,19	1
94	0,12	0,0082	0,01	0,096	4,75
95	4,98	~0,62	0,39	1,62	>15
99	0,20	0,026	0,0085	0,082	11,5
100	2,05				
102	0,11	0,033	0,016	0,11	>15
103	2,43	0,42	0,29	1,36	>15
104	0,074	0,015	0,0067	0,15	10,74
112	0,049	0,009	0,0098	0,081	>15
114	0,05	0,022	0,014	0,042	1,69
122	0,065	0,034	0,021	0,15	>15
123	3,98	>1	>0,94	3,55	>15
127	0,089	0,044	0,026	0,14	11,27
128	1,64	~0,68	0,63	1,99	11,39
132	0,11	0,015	0,033	0,19	10,41
133	2,13	>1	>0,94	3,50	>15
135	0,057	0,016	0,013	0,23	9,69
137	0,18	0,025	0,045	0,16	7,29
140	0,093	0,028	0,11	0,33	5,75
142	0,071	0,051	0,012	0,22	>15
145	0,07	0,021	0,014	0,11	>15
146	0,081	0,44	0,32	1,79	>15
148	0,35	0,06	0,041	0,34	>15
150	0,26	0,013	0,014	0,16	8,70
152	0,19	0,087	0,037	0,35	>15
154	0,051	0,027	0,022	0,067	>15
157	0,12	0,022	0,021	0,083	13,80
159	0,10	~0,017	0,01	0,012	6,30
161	0,23	0,041	0,016	0,055	>15
162	0,096	~0,019	0,013	0,026	>15
163	0,089	0,02	0,018	0,12	>15
165	0,06	0,023	0,03	0,099	>15
167	0,16	0,018	0,017	0,065	>15
168	0,10	0,074	0,049	0,37	>15
170	0,10	0,037	0,025	0,041	>15
172	0,13	0,013	0,023	0,038	13,4
176	0,13	0,017	0,038	0,12	>15
177	0,062	0,0073	0,024	0,064	>15
179	0,13	0,027	0,033	0,059	>15
181	0,079	0,017	0,023	0,044	14,02
184	~0,36	0,11	0,23	0,19	3,00
185	0,20	0,044	0,079	0,061	1,7

Номер соединения	IC ₅₀ по HTRF-30 мин инкубация (нМ)	IC ₅₀ по MEIS1 (мкМ)	IC ₅₀ по анализу сфероидов_OneTime MOLM14 (мкМ)	IC ₅₀ по ОСI-AML3 (мкМ)	IC ₅₀ по анализу сфероиду_OneTime KO-52 (мкМ)
188	0,43	0,034	0,055	0,34	>15
189	0,22	0,019	0,03	0,19	>15
191	0,28	0,22	0,28	0,56	>15
193	~0,26	0,12	0,17	0,29	>15
195	~0,4	0,056	0,07	0,058	>15
197	0,30	0,036	0,045	0,036	>15
199	0,13	~0,26	0,46	1,91	>15
201	0,13	0,052	0,04	0,065	>15
203	0,30	0,042	0,038	0,075	>15
205	0,21	0,035	0,029	0,043	>15
209	0,27	0,13	0,27	0,24	>15
210	5,57	>1	>0,94	4,63	
211	0,35	0,11	0,15	0,097	>15
212	9,45				
214	0,49	0,14	0,12	0,38	>15
215	88,84	>1	1,49	9,24	
219	0,27	~0,23	0,13	0,43	>15
223	0,40	0,20	0,18	0,99	>15
225	8,31	>1	>0,94	7,09	
227	0,15	0,076	0,046	0,13	>15
229	0,37	0,36	0,32	0,87	>15
230	~0,88	~0,94	>0,94	1,16	>15
231	1,77	~0,56	0,79	1,80	
233	0,058	0,019	0,026	0,15	5,03
240	12,31				
241	1,36	0,28	0,18	1,12	
242	0,26	0,23	0,17	1,07	>15
243	7,39				
245	0,26	0,14	0,073	0,43	>15
246	0,063	0,18	0,06	0,38	>15
250	0,18	0,091	0,22	0,41	7,05
251	0,18	0,019	0,052	0,13	3,90
252	0,065	0,053	0,032	0,64	7,26
254	4,16		0,59	4,69	>15
256	0,15	0,13	0,084	0,36	>15
258	0,33	0,026	0,027	0,74	5,44
259	0,16	0,065	0,046	0,25	>15
265	0,29		0,028	0,061	
266	0,92	0,039	0,029	0,049	>15
268	0,29	0,34	0,20	0,53	>15
270	0,54	0,22	0,14	0,48	>15
271	0,27	0,1	0,065	0,16	>15
272	0,58	0,17	0,13	0,44	>15
273	0,21	~0,39	0,39	0,83	>15
274	0,38	0,23	0,20	0,64	>15
275	0,66	0,1	0,078	0,33	>15
276	0,50	0,39	0,24	1,61	>15
278	0,068	>1	>0,94	3,21	>15
280	0,20	1,07	0,69	0,92	>15
281	0,24	0,038	0,048	0,09	>15
283	0,054	0,01	0,014	0,046	>15
284	~0,36	0,05	0,023	0,073	>15
285	1,02	0,27	0,16	0,13	>15

Номер соединения	IC ₅₀ по HTRF-30 мин инкубация (нМ)	IC ₅₀ по MEIS1 (мкМ)	IC ₅₀ по анализу сфероидов_OneTime MOLM14 (мкМ)	IC ₅₀ по OCI-AML3 (мкМ)	IC ₅₀ по анализу сфероиду_OneTime KO-52 (мкМ)
286		0,096	0,076	0,29	22,94
300	0,066	0,029	0,036	0,071	>15
302	0,26	0,16	0,097	0,77	
311	1,01	~0,63	0,51	2,88	>15
313	1,99	~0,26			
314	1,53	0,16	0,30		
315	0,51	~0,33	0,29	1,09	>15
323	0,49	0,062	0,11	0,17	13,39
324	18,4				
325	~0,16	0,015	0,016	0,19	>15
326	18,51				
334	0,079	0,011	0,012	0,13	>15
335	5,49				
336	0,21	0,061	0,07	0,87	>15
337	4,57	>1			
342	0,17	0,078	0,01	0,025	0,023
343	~3,93	0,53			
346	0,058	0,033	0,036	0,13	>15
347	12,02	>1	>0,94	4,98	
352	0,077	0,13	0,018	0,15	>15
353	4,19				
356	0,053	~0,0082	0,007	0,046	>15
357	7,77				
365	0,097	0,01	0,011	0,037	>15
366	0,088	0,02	0,017	0,076	>15
369	1,82	~0,36	0,42		
370	5,42				
377	15,41				
378	27,28				
379	14,21				
380	40,55				
382	0,41	0,15	0,14	0,40	11,82
386	~0,59	0,061	0,16	0,81	9,6
387	9,52				
391	0,90	0,16	0,49	2,10	>15
392	10,34				
394	0,23	0,049	0,11	0,33	>15
395	0,20	0,14	0,056	0,28	
396	0,08	0,017	0,023	0,14	8,51
397	0,08	0,018	0,015	0,027	>15
398	0,24	0,043	0,064	0,22	>15
402	0,067	0,018	0,007	0,04	
406	0,033	0,13	0,22	0,49	
407	0,086	0,38			
409	0,12	~0,44	0,64	1,85	
410	0,12	0,12	0,16	0,38	
411	0,33	0,11	0,21	0,68	
413	0,051	~0,59	0,72	1,49	
415	0,084				
416	~0,035	0,049			

3) РК у мышей (T1/2 in-vivo и биодоступность при пероральном введении)

Фармакокинетику (РК) in-vivo оценивали у самцов мышей CD-1 (возрастом 6-8 недель) в состоянии натощак после однократной внутривенной (IV, 0,5 или 1,0 мг/кг, введенной из расчета 2,5 мл/кг) или пероральной (PO, 5 мг/кг, введенной из расчета 10 мл раствора/кг) дозы тестируемого образца, составленного в 20% (вес/об.) растворе HP-β-CD или в апирогенной воде.

Образцы плазмы крови и/или цельной крови собирали из дорсальной плюсневой вены в необходимые моменты времени путем серийного отбора микрообразцов (прибл. 0,03 мл) с помощью капилляра с использованием EDTA в качестве антикоагулянта.

Концентрации соединений в образцах плазмы и крови анализировали с помощью подходящего способа LC-MS/MS. Анализ in-silico основных фармакокинетических параметров проводили с использованием WinNonlin (Phoenix™, версия 6.1) или подобного программного обеспечения (результаты см. в таблице 4).

4) Метаболическая стабильность в микросомах печени человека/мыши

Экспериментальная процедура

Цель данного исследования заключалась в измерении метаболической стабильности *in-vitro* тестируемого(-ых) соединения(-ий) в микросомах печени человека и мыши и обеспечении количественной информации о скорости метаболического обмена (т.е. определения наблюдаемого собственного клиренса тестируемого соединения).

Тестируемые продукты получали при исходных концентрациях 10 мМ в DMSO. Для определения метаболического обмена конечный рабочий раствор получали путем добавления 2 мкл 10 мМ исходного раствора в DMSO тестируемого соединения или соединений положительного контроля в 198 мкл ацетонитрила (конечная концентрация 100 мкМ).

Инкубацию проводили следующим образом. Сначала микросомы печени размораживали на льду и получали маточный раствор, содержащий микросомы печени в 100 мМ PBS (забуференный фосфатом солевой раствор) при pH 7,4. Затем раствор, содержащий микросомы печени, добавляли в инкубационные планшеты и добавляли 10 мМ NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) (MW: 833,4 г/моль; Roche Diagnostics GmbH, Германия; растворенный в фосфатном буфере (100 ммоль/л, pH 7,4)). Смесь смешивали в течение 10 секунд и предварительно подогрели в инкубационном планшете при 37°C в течение 10 минут. Метаболическую реакцию инициировали путем добавления в инкубационный планшет 5 мкл 100 мкМ рабочего

раствора тестируемого соединения или соединений положительного контроля (конечная концентрация тестируемого продукта = 1 мкМ). Конечная реакционная смесь должна содержать 1 мМ NADPH, 0,5 мг/мл белка микросом и 1 мкМ тестируемого соединения или соединения положительного контроля в 100 мМ PBS при pH 7,4.

- 5 Процентное содержание органического растворителя в инкубационной смеси составляет 1% с DMSO $\leq 0,02\%$.

Реакционную смесь гасили путем переноса 50 мкл инкубируемой смеси в выбранные моменты времени в планшет для гашения, содержащий 200 мкл холодного метанола. После сбора образцов во все моменты времени планшет для гашения центрифугировали при 4000 об/мин в течение 40 минут для осаждения белка. В 10 планшет для анализа переносили в общей сложности 90 мкл надосадочной жидкости и в каждую лунку добавляли воду H₂O сверхвысокой очистки для проведения анализа LC/MS/MS. Все инкубации и анализ проводили в двух повторностях.

- 15 Анализ данных

Все расчеты проводили с использованием Microsoft Excel. Значение углового коэффициента, k, определяли с помощью линейной регрессии по кривой зависимости натурального логарифма оставшегося процентного содержания исходного лекарственного средства от времени инкубации.

- 20 Период полужизни *in-vitro* ($T_{1/2} \text{ in-vitro}$) определяли, исходя из значения углового коэффициента:

$$t_{1/2} \text{ in-vitro} = - (0,693/k)$$

- 25 Преобразование $t_{1/2} \text{ in-vitro}$ (в мин) в собственный клиренс *in-vitro* ($Cl_{\text{int}} \text{ in-vitro}$, в мкл/мин/мг белка) выполняли с использованием следующего уравнения:

$$Cl_{\text{int}} \text{ in vitro} = \left(\frac{0,693}{t_{1/2}} \right) * \left(\frac{\text{объем инкубации (мкл)}}{\text{количество белков (мг)}} \right)$$

Результаты см. в таблице 4

Таблица 4. РК для мышцы и метаболическая стабильность ("NA" означает, что данные не анализировали)

Номер примера	Средство для составления	T1/2 in-vivo (IV) (ч)	Биодоступность (PO) (%)	Clint LM человека (мкл/мин/мг)	Clint LM мыши (мкл/мин/мг)
27	HP-β-CD	6,7	17	19	<7,5
70	Апирогенная вода	9,0	34	19	<7,5
346	HP-β-CD	5,2	5,1	11	<7,5
102	HP-β-CD	11	9,7	NA	NA
396		NA	NA	22	<7,5
104	HP-β-CD	8,7	6,1	19	<7,5
114	HP-β-CD	9,5	8,7	26	15
1	HP-β-CD	15	<1	<7,5	21
112	HP-β-CD	6,2	4,0	17	<7,5
245	HP-β-CD	7,0	<1	18	<7,5
37	HP-β-CD	>12	<1	<7,5	<7,5
6	HP-β-CD	NA	NA	35	28
45	HP-β-CD	NA	NA	43	110
13	HP-β-CD	NA	NA	75	44
47	HP-β-CD	NA	NA	38	47
83	HP-β-CD	NA	NA	539	>1000
161	HP-β-CD	NA	NA	70	55
214	HP-β-CD	NA	NA	44	80
99	HP-β-CD	NA	NA	27	13
397	HP-β-CD	NA	NA	14	<7,5
11	HP-β-CD	NA	NA	14	<7,5

5) Протокол фармакодинамической (PD) активности в подкожных (sc или SC)

5 ксенотрансплантах из клеток MOLM-14 или OCI-AML3.

Тестируемые средства и контроли

Соединение 70 составляли в 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HP-β-CD) и получали для обеспечения общего объема 0,2 мл (10 мл/кг) на дозу из расчета на животное весом 20 г. Дозы регулировали по весу тела особи каждый день. Рабочие исходные растворы соединения 70 получали один раз в неделю для каждого исследования и хранили при комнатной температуре. Соединение 70 вводили перорально (PO), ежедневно.

Анализ

15 Фармакодинамическую (PD) активность соединений in-vivo оценивали в подкожных (SC) ксенотрансплантах из клеток MOLM14 или OCI-AML3. Безтимусных мышей NMRI (Crl:NMRI-Foxn1nu/-), несущих опухоли MOLM14 или OCI-AML3, обрабатывали с помощью 3 суточных доз среды-носителя или соединений. Образцы плазмы крови собирали через 23 часа после введения дозы в день 2, 0,5 ч после

введения конечной дозы и через 16 часов после введения конечной дозы, а образцы
 опухоли собирали через 16 часов после введения конечной дозы. Для изучения
 эффектов соединений в отношении экспрессии нескольких генов-мишеней менина-
 MLL (например, MEIS1, MEF2C, FLT3) применяли технологию QuantiGene Plex
 5 (Thermo Fisher Scientific). Замороженные опухоли гомогенизировали и переносили в
 отдельные пробирки Lysing Matrix в буфере для лизиса и инкубировали в течение 30
 минут при 55 °С. Клеточные лизаты смешивали с мишень-специфическими зондами
 для захвата, гранулами Luminex и блокирующими зондами, переносили в специально
 разработанный для анализа планшет для гибридизации (Thermo Fisher Scientific) и
 10 инкубировали в течение 18-22 часов при 54°С. Впоследствии планшеты переносили на
 пластину для магнитного разделения и промывали для удаления несвязавшихся
 материалов из гранул, а затем последовательно гибридизировали со смесью для
 предварительной амплификации, смесью для амплификации и меченым зондом и
 последующим связыванием со стрептавидином-фикоэритрином. Сигналы от гранул
 15 измеряли с помощью инструмента для трехмерных измерений Luminex FlexMap. Для
 всех генов, не относящихся к генам домашнего хозяйства, ответ соответствует
 количеству, скорректированному по фону и относительной экспрессии. В случае
 каждого образца каждый сигнал тестируемого гена (с вычитанием фона) делили на
 сигнал нормализации генов (RPL19, RPL28, ATP6V1A: с вычитанием фона). Кратные
 20 изменения рассчитывали путем деления нормализованных значений для обработанных
 образцов на нормализованные значения для образца, обработанного с помощью DMSO.

Таблица 5. Уровень экспрессии (% относительно среды-носителя) выбранных генов в SC-модели MOLM14 (средние значения и стандартные отклонения).

Соединение 70 (мг/кг)	MEIS1	FLT3	MEF2C
0	101,30 ± 15,06	104,80 ± 10,07	103,50 ± 11,02
3	83,49 ± 25,48	78,67 ± 20,74	85,50 ± 22,77
10	62,84 ± 4,06	74,91 ± 8,97	68,04 ± 14,43
30	23,16 ± 2,75	52,61 ± 4,51	27,83 ± 2,17
50	14,40 ± 3,39	36,14 ± 3,50	18,75 ± 2,38
100	10,97 ± 3,21	35,82 ± 1,10	14,18 ± 1,56

Таблица 6. Уровень экспрессии (% относительно среды-носителя) выбранных генов в SC-модели OCI-AML3 (средние значения и стандартные отклонения).

Соединение 70 (мг/кг)	MEIS1
0	100,30 ± 8,53
3	87,90 ± 39,75
10	48,81 ± 15,30
30	32,66 ± 3,71
50	23,83 ± 1,34
100	16,76 ± 1,92

6) Исследование эффективности в подкожной модели MOLM-14.

5 Тестируемые средства и контроли

Соединение 70 составляли в 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HP-β-CD) и получали для обеспечения общего объема 0,2 мл (10 мл/кг) на дозу из расчета на животное весом 20 г. Дозы регулировали по весу тела особи каждый день. Рабочие исходные растворы соединения 70 получали один раз в неделю для каждого исследования и хранили при 25°C.

Животные

Использовали самок безтимусных мышей NMRI (SC-модель MOLM-14), когда их возраст составлял примерно 6-8 недель, а вес - примерно 25 г. Все животные имели возможность акклиматизироваться и восстановиться от любого стресса, связанного с транспортировкой, в течение минимум 7 дней до использования в эксперименте. Животных обеспечивали стерилизованной в автоклаве водой и облученной едой ad libitum, и их поддерживали в условиях цикла 12 часов света и темноты. Клетки, подстилки и бутылки для воды стерилизовали в автоклаве перед применением и заменяли каждую неделю.

Культуры тканей и реагенты для введения клеток

DPBS (забуференный фосфатом солевой раствор по Дульбекко)
Термоинактивированная фетальная бычья сыворотка
Среда RPMI 1640
L-глутамин
Гентамицин

Колба для культивирования T175
Роллерный флакон

Модель опухоли и способ культивирования клеток

Клетки AML человека, MOLM-14, культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ в указанной полной питательной среде (RPMI 1640 + 10% HI-FBS + 2 mM L-глутамин + 50 мкг/мл гентамицина). Клетки собирали в фазе логарифмического роста и ресуспендировали в холодной (4°C) бессывороточной среде Мемориального Института Росвелла Парка (RPMI) 1640.

Каждая мышь получала 5×10^6 клеток MOLM-14 в 50% матригеле в правый бок в общем объеме 0,2 мл с использованием шприца объемом 1 куб. см и иглы 27 калибра.

10

Дизайны исследования

Соединение 70 вводили перорально (PO), ежедневно.

День 0 представляет собой день имплантации клеток опухоли и начало исследования

Мышей, несущих SC-опухоль MOLM-14, рандомизировали в день 16 после имплантации опухоли и включали в группы обработки в соответствии с объемом опухоли (среднее составляет ~ 130 мм³; n = 10/группа). Обработку с помощью среды-носителя или соединения 70 (из расчета 30 и 100 мг/кг) начинали в тот же день с ежедневным введением пероральной дозы в течение 21 дня. Плазму крови собирали через 1, 2, 4, 8 и 23 часа после введения последней дозы (n = 4-5/группа/момент времени) для анализа РК (фармакокинетики).

20

Наблюдение за животными

Объем SC-опухоли измеряли у каждого животного 2-3 раза в неделю или более на протяжении всего исследования.

25

Расчеты

Объем опухоли рассчитывали с использованием следующей формулы:

Объем опухоли (мм³) = $(D \times d^2/2)$; где 'D' представляет собой больший диаметр, а 'd' меньший диаметр опухоли, определенные с помощью измерений штангенциркулем.

30 Данные об объеме опухоли наносили на графике в виде среднего объема опухоли ± SEM.

- % ΔTGI определяли, как разницу между средней опухолевой нагрузкой в группах обработки и контроля, рассчитанную следующим образом $\% \Delta TGI = ((TV_c TV_{c0})(TV_t TV_{t0})] / (TV_c TV_{c0})) \times 100$, где 'TV_c' представляет собой среднюю опухолевую нагрузку в данной группе контроля, 'TV_{c0}' представляет собой среднюю начальную опухолевую нагрузку в данной группе контроля, 'TV_t' представляет собой среднюю опухолевую нагрузку в группе лечения, а 'TV_{t0}' представляет собой среднюю начальную опухолевую нагрузку в группе лечения. % TGI определяли как разницу между
- 5 средними объемами опухоли в группах обработки и контроля, рассчитанную следующим образом:
- 10 $\% TGI = ((TV_c TV_t) / TV_c) \times 100$, где 'TV_c' представляет собой средний объем опухоли в группе контроля, а 'TV_t' представляет собой средний объем опухоли в группе обработки. Согласно критериям Национального института рака $TGI \geq 60\%$ считается биологически значимым.
- 15 % регрессии опухоли (TR), определяемый количественно для отражения уменьшения объема опухоли в результате обработки по сравнению с исходным уровнем, независимо от группы контроля, рассчитывали следующим образом $\% TR = (1 - \text{среднее } (TV_{i1} / TV_{i0})) \times 100$, где 'TV_{i1}' представляет собой опухолевую нагрузку отдельного животного в группе обработки, а 'TV_{i0}' представляет собой начальную опухолевую
- 20 нагрузку у животного.

Анализ данных

- Объем опухоли наносили на график с использованием программного обеспечения Prism (GraphPad, версия 7 или 8). Статистическую значимость в большинстве исследований оценивали для групп обработки соединением 70 в сравнении с группами
- 25 контроля, обработанными средой-носителем HPβCD, в последний день исследования, когда в каждой группе оставались 2/3 или более мышей. Отличия между группами считали значимыми при $p \leq 0,05$.

- Статистическую значимость для объема опухоли у животного рассчитывали с
- 30 использованием анализа линейных смешанных эффектов (LME) в программном обеспечении R версии 3,4,2 (с использованием приложения Shiny, собственной разработки компании Janssen, версия 4,0), принимая обработку и время в качестве фиксированных эффектов, и животное в качестве случайного эффекта.

Логарифмическое преобразование проводили в том случае, если индивидуальные продольные траектории ответа были нелинейными.

Информацию, полученную из данной модели, применяли для осуществления попарного сравнения объема опухоли при обработке с таковым в группой контроля или между всеми группами обработки.

Результаты представлены на фиг. 1.

7) Кардио-электрофизиологические эффекты тестируемых соединений в синхронно сокращающихся кардиомиоцитах, полученных из плюрипотентных стволовых клеток человека (hSC-CM), с использованием анализа Ca^{2+} -флуоресценции (СТСМ человека).

Протокол

Соединения тестировали в 96-луночных планшетах

Соединения тестировали при 0,1 мкМ, 0,2 мкМ, 0,5 мкМ, 1 мкМ, 2,5 мкМ и 5 мкМ (n = 4 на дозу) на кардиомиоцитах Cog,4U® или на кардиомиоцитах2 iCell®.

В качестве альтернативы соединения тестировали при 0,1 мкМ, 0,3 мкМ; 1 мкМ, 3 мкМ, 10 мкМ и 30 мкМ (n = 4 на дозу) преимущественно на кардиомиоцитах2 iCell®.

Положительный и отрицательный контроли

Дофетилид	при 3 нМ
Изопротеренол	при 100 нМ
Нимодипин	при 100-300 нМ
Цетиризин	при 3 мкМ

Контроль со средой-носителем:

Диметилсульфоксид (DMSO). Растворы соединения в DMSO или в его растворителе (конечная концентрация 0,1% DMSO; n = 8)

Получение тестируемого образца и контролей

Тестируемые соединения растворяли в DMSO до 1000-кратной запланированной концентрации. Получали составной "маточный-планшет", содержащий тестируемые соединения и положительный и отрицательный контроли с 1000-кратной конечной концентрацией. В день эксперимента данные исходные растворы разбавляли раствором Тироде (Sigma), дополненного 10 мМ HEPES (Gibco), до 2-кратной запланированной концентрации (в круглодонных составных планшетах). Конечная концентрация DMSO в тестируемых растворах и контроле со средой-носителем составляла 0,1%.

Клетки

hSC-СМ (кардиомиоциты Cor.4U[®]) получали от CDI (Ncardia, Германия). Клетки предварительно помещали и высевали в покрытые фибронектином 96-луночные планшеты с плотностью, подходящей для образования монослоя, и поддерживали в культуре в инкубаторе с предметным столиком (37°C, 5% CO₂) в соответствии с инструкциями поставщика клеток.

Вторую линию кардиомиоцитов, полученных на основе hSC, называемую кардиомиоциты 2 iCell[®], приобретали в FUJIFILM Cellular Dynamics (США).

Эксперименты с тестируемыми лекарственными средствами проводили через 5-7 дней после высева клеток в планшет с получением живого, сокращающегося монослоя кардиомиоцитов, полученных из hiPSC. Сокращающийся монослой в 96-луночных-планшетах в общем случае брали из 2 флаконов замороженных кардиомиоцитов 2iCell[®] (≈5 миллионов клеток/флакон), которые будут высевать в три 96-луночные планшета (≈50 тыс./лунка).

15

Перед началом эксперимента

За по меньшей мере один час до начала экспериментов нормальную клеточную среду заменяли на раствор Тироде с красителем для кальция (см. ниже).

Краситель Cal 520 (AAT Bioquest) растворяли в 11 мл раствора Тироде, дополненного с помощью 10 мМ HEPES, и подогревали до 37°C перед добавлением к клеткам.

Из каждой лунки удаляли по 35 мкл среды для культивирования клеток и заменяли на 35 мкл предварительно подогретого раствора красителя Cal 520 и клеточный планшет инкубировали в течение 45 мин при 37°C/5% CO₂. Клетки инкубировали в течение 5 мин при 37°C.

25 Эксперимент

Регистрировали спонтанную электрическую активность с использованием сигналов флуоресценции красителя для кальция Cal520[™] (AAT Bioquest). Данный краситель суммирует общую внутриклеточную активность кальция во всей лунке. Флакон красителя Cal520 (50 мкг, MW: 1103/моль) растворяли с помощью 50 мкл DMSO с получением исходного 0,9 мМ раствора. 50 мкл исходного раствора красителя добавляли в 10 мл раствора Тироде с получением концентрации красителя 4,5 мкМ. Впоследствии 35 мкл данного раствора красителя добавляли в каждую лунку с получением конечной концентрации красителя 1,58 мкМ. Текущий протокол с красителем в данном анализе СТСМ человека разработали недавно (Ivan Kopljar et al,

30

Journal of Pharmacological and toxicological methods 2018. 91: 80-86; Lu et al., Tox Sci 2019. 170 (2): 345-356).

5 Сигналы флуоресценции (морфология Ca^{2+} транзиентов) измеряли с использованием функциональной системы для скрининга лекарственных средств (FDSS/ μ Cell; Хамамацу, Япония) и записи анализировали впоследствии не в режиме реального времени с использованием соответствующего программного обеспечения, например, Notocord.

10 Планшет с клетками загружали в FDSS/ μ Cell для тестового прогона: Ca^{2+} транзиенты измеряли в течение 4 минут для проверки синхронности сокращения кардиомиоцитов в каждой лунке. Все 96 лунок измеряли одновременно (интервал измерения: 0,06 с, время короткой экспозиции: 10 мс; длина волны возбуждения 480 нм; длина волны излучения 540 нм; FDSS/ μ Cell нагревали до 37°C). После того как во всех лунках было показано синхронное сокращение, 96-луночный планшет измеряли повторно 3 раза (для подтверждения синхронного сокращения во всех 96 лунках на исходном уровне, лунки, 15 которые не отвечали установленным критериям, исключали из исследования и не обрабатывались соединением):

T = 0: контрольный период (от -5 до -1 мин) + добавление соединения с отслеживанием в течение 3 мин;

T = 30: измеряли с 29 по 34 мин после добавления соединения.

20 Во время стадии добавления соединения 100 мкл соответствующих тестируемых растворов двойной концентрации помещали с помощью пипетки в каждую лунку одновременно.

Данные анализировали не в режиме реального времени с использованием соответствующего программного обеспечения, например, Notocord-Hem (версия 4,3).

25 Измеряли следующие параметры морфологии Ca^{2+} транзиентов:

- частоту сокращения (BR)
- амплитуду Ca^{2+} транзиентов (Amp),
- STD₉₀: Длительность Ca^{2+} транзиентов при 90% (время до 90% от исходного значения).

30 Наличие разнообразных '*аритмия-подобных*' видов активности также отмечали на протяжении экспериментальных периодов. Они включали:

- события, подобные '*ранней следовой деполяризации*' (EAD-подобные) (определены как "добавочный небольшой пик волны транзиента после начального пика транзиента"),

- события, подобные '*желудочковой тахикардии*' (VT-подобные) (определены как очень высокая частота сокращений) или
- события, подобные '*фибриляции желудочков*' (VF-подобные) (определены как "малоамплитудные быстрые Ca^{2+} волновые формы с нарушениями и неизмеряемыми транзистными потенциалами)
- '*остановка сокращения*' клеток (не наблюдаются Ca^{2+} транзисты).

Если индуцированные соединением изменения сигнала кальциевых транзистов не удавалось проанализировать с помощью программного обеспечение, то такие сигналы идентифицировали как BQL (ниже уровня качественного анализа).

10 Анализ данных

Данные, полученные от FDSS- μ Cell, копировали для анализа не в режиме реального времени и анализировали и загружали в SPEC-II (собственная система управления производственной деятельностью) для дальнейшего анализа. Значения переменных до и после введения соединения собирали и переносили в рабочий журнал в формате Excel.

15

Все значения (действительные единицы измерения и процентные изменения от значений на исходном уровне) выражали в виде медианы (минимум и максимум). Изменения относительно соответствующих значений на исходном уровне (в действительных единицах измерения), наблюдаемые в группе соединения, сравнивали с изменениями в группы контроля с растворителем с использованием критерия Уилкоксона-Манна-Уитни. Использовали двусторонние критерии с поправкой Бонферрони для учета множественных сравнений. Ввиду того, что каждую из 10 групп обработки сравнивали с группой растворителя, считалось, что уровень значимости 0,05/10 (0,005) отражает статистически значимое отличие от группы растворителя. Весь статистический анализ проводили с использованием соответствующего программного обеспечения, например, программного обеспечения R версии 3.5.2.

20

25

Контроль качества hiPSC-СМ в планшете:

Планшеты отбрасывали, если они не соответствовали следующим критериям:

- Устойчивые регулярные сокращения
- Амплитуда > 500 условных единиц
- Частота сокращений от 25 до 80 ударов в минуту
- CTD_{90} от 300 до 800 мс

30

В настоящем исследовании hiPSC-CM в планшетах отвечали вышеуказанным критериям.

Данные параметры, объединенные с частотой возникновения аритмии или остановкой сокращения, применяли для расчета потенциального уровня опасности с использованием взвешенного метода оценок (на основе Kopljak et al., Stem Cell Reports 2018. 11, 1365-1377). Данный показатель опасности рассчитывали для концентрации путем добавления взвешенных точек на основе интервалов переносимости (TI) в отношении изменения STD_{90} , частоты сокращений и амплитуды ($\Delta\Delta\%$), а также частоты возникновения остановки сокращений и ранней следовой деполяризации (EAD). Следовательно, для каждой концентрации будет получен один из четырех разных уровней опасности. Это будут выполнять после 30-минутной инкубации с соединением. Уровни опасности являются следующими:

Отсутствие опасности: в пределах эффектов на уровне среды-носителя или небольшие незначимые изменения.

Низкая опасность: значимый эффект, но потенциально низкий риск осложнений сердечной деятельности.

Высокая опасность: относительно высокий риск осложнений сердечной деятельности.

Очень высокая опасность: очень высокий риск из-за развития аритмия-подобных эффектов (EAD).

Результаты по 'показателю опасности' обеспечивают определение потенциальных индуцированных лекарственным средством эффектов, представляющих собой осложнения сердечной деятельности, в виде эквивалента свободного лекарственного средства (без добавления белков плазмы крови в лунки). Оценка определения опасности проводится с использованием 'справочника по оцениванию', который называется *Определение оценок по СТСМ_версия 1* (Kopljak et al., Stem Cell Reports 2018. 11: 1365-1377), и уровни указываются в соответствии со следующей цветовой схемой:

Цвет	Объяснения определения опасности
Зеленый	Опасность отсутствует
Желтый	Низкий уровень опасности
Красный	Высокий уровень опасности
Черный	Очень высокая опасность из-за развития аритмия-подобных эффектов

Ранжирование тестируемого соединения в соответствии с тяжестью уровня опасности по анализу Ca^{2+} транзиентов измеряли в HiPSc-CM, как перечислено выше с помощью разных цветов и приведено в сводной таблице.

РЕЗУЛЬТАТЫ

5 С использованием кардиомиоцитов 2 iCell® в качестве линии клеток.

Положительный и отрицательный контроли

Как положительный, так и отрицательный контроли оказывали ожидаемые фармакологические эффекты в данном анализе

Соединения:

Соединение	Цвет при 0,1 мкМ	Цвет при 0,2 мкМ	Цвет при 0,5 мкМ	Цвет при 1 мкМ	Цвет при 2,5 мкМ	Цвет при 5 мкМ
70	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый
246	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый

10

Соединение	Цвет при 0,1 мкМ	Цвет при 0,3 мкМ	Цвет при 1 мкМ	Цвет при 3 мкМ	Цвет при 10 мкМ	Цвет при 30 мкМ
70a	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Желтый
398	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый
11	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый
286	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый

Для соединения 70a: с учетом того, что эффективная доза в ксенотрансплантатных моделях у мышей составляет 30 mрk (мг/кг), предполагается, что концентрация СТСМ человека относительно свободной Стах будет следующей:

15

Предел СТСМ человека 10 мкМ относительно свободной Стах >16 (мышь, человек)

Предел СТСМ человека 30 мкМ относительно свободной Стах >45 (мышь, человек)

С применением кардиомиоцитов Cor.4U® в качестве линии клеток

Соединения	Цвет при 0,1 мкМ	Цвет при 0,2 мкМ	Цвет при 0,5 мкМ	Цвет при 1 мкМ	Цвет при 2,5 мкМ	Цвет при 5 мкМ
37	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый
19	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый	Зеленый

8) Эффект в отношении мембранного калиевого тока I_{Kr} в линия клеток, трансфицированных hERG

5

Протокол 1

Список сокращений

Сокращения

CHO	Линия клеток яичника китайского хомячка
DMSO	Диметилсульфоксид
hERG	ген, связанный с калиевыми каналами <i>ether-à-go-go</i> человека
I_{Kr}	быстро активирующий K^+ ток задержанного выпрямления

10 Методы

Эксперименты проводили с использованием клеток CHO, стабильно экспрессирующих калиевые каналы hERG. Клетки выращивали при 37°C и в атмосфере 5% CO₂ в колбах для культивирования в среде Хэма F12, дополненной с помощью 10% термоинактивированной фетальной телячьей сыворотки, гигромицина В (100 мкг/мл) и генетицина (100 мкг/мл). Для применения в автоматической пэтч-кламп системе QPatch (Sophion) клетки собирали с получением клеточной суспензии из одиночных клеток.

15

Растворы: омывающая жидкость содержала (в mM): 145 NaCl, 4 KCl, 10 глюкозы, 10 HEPES ((4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота), 2 CaCl₂ и 1 MgCl₂ (pH 7,4 с помощью NaOH). Раствор в пипетке содержал (в mM): 120 KCl, 10 EGTA (этиленгликоль-бис(2-аминоэтилэфир)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота), 10 HEPES, 20 5,374 CaCl₂ и 1,75 MgCl₂ (pH 7,2 с помощью KOH).

Эксперименты пэтч-кламп проводили в режиме фиксации потенциала и цельноклеточные токи регистрировали с помощью автоматизированного пэтч-кламп анализа с использованием системы QPatch (Sophion). Сигналы тока усиливали и

оцифровывали, сохраняли и анализировали с использованием программного обеспечения для анализа QPatch.

- 5 Удерживаемый потенциал составлял -80 мВ. Ток через hERG (K^+ -селективный выходящий ток) определяли как максимальный следовой ток при -40 мВ после 2-секундной деполяризации до +60 мВ. Частота цикла подачи импульсов составляла 15 с. Короткий импульс (90 мс) до -40 мВ служил в качестве исходного уровня для
- 10 расчета амплитуды следового тока. После постановки цельноклеточной конфигурации и периода стабильности применяли контроль растворителя (0,3% DMSO) в течение 5 минут, а затем тестируемое вещество в четырех повышающихся концентрациях, составляющих 3×10^{-7} М, 3×10^{-6} М, 10^{-5} М и 3×10^{-5} М. Каждую концентрацию тестируемого вещества применяли дважды. Эффект каждой концентрации определяли после 5 мин в виде среднего значения тока на основе 3 последовательных импульсов напряжения. Для определения степени блокирования остаточный ток сравнивали с предварительной обработкой средой-носителем.
- 15 Отношения концентрация/ответ рассчитывали с помощью нелинейной аппроксимации с использованием способа наименьших квадратов с отдельными точками данных. Полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC₅₀) рассчитывали посредством стандартной аппроксимации.

Протокол 2

Клетки

Соединение, контроль со средой-носителем и положительный контроль тестировали на клетках HEK293, трансфицированных hERG. Применяли линию клеток почки эмбриона человека (HEK293) со стабильной трансфекцией hERG (Zhou Z et al. Biophysical Journal 1998. 74, 230-241; McDonald T.V. et al, Nature 1997. 388, 289-292) (Университет штата Висконсин, Мэдисон, США). Клетки поддерживали в культуре в среде MEM (минимальная поддерживающая среда, Gibco), которая была дополнена (приведенные количества добавляли к 500 мл MEM): 5 мл L-глутамин-пенициллина-стрептомицина (Sigma), 50 мл фетальной бычьей сыворотки (Bio-Whittaker), 5 мл заменимых аминокислот 100 x (Gibco), 5 мл пирувата натрия 100 мМ (Gibco) и 4 мл генетицина 50 мг/мл (Gibco) с использованием колбы T175. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ (в воздухе).

Сбор клеток для анализа

Клетки собирали, как описано ниже, с использованием *accutax*TM (Sigma) в качестве реагента для диссоциации. Затем клетки ресуспендировали в смеси из 33% среды DMEM/F12 (среда Игла в модификации Дульбекко/питательная смесь F-12 - Sigma) и 67% внеклеточного физиологического раствора.

Колбы осторожно дважды промывали с помощью ~ 5-10 мл забуференного фосфатом солевого раствора (PBS) (GibcoTM), содержащего 2 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) (Sigma). Клетки диссоциировали с использованием ~3 мл *accutax*TM (раствор для отделения клеток) и инкубировали в течение ~5-10 мин при 37°C. Добавляли холодный физиологический раствор (2-5 мл) для внеклеточного применения и колбы инкубировали при ~4°C в течение 5-10 мин. Затем клеточную суспензию в каждой колбе осторожно диссоциировали с помощью пипетки объемом 5 мл. Клеточную суспензию переносили в чашку Петри со слабым связыванием (диаметр ~10 мм). Каждую колбу промывали с помощью дополнительных ~5 мл холодного физиологического раствора для внеклеточного применения, и данный раствор также добавляли в чашку Петри. Затем чашку Петри инкубировали в течение дополнительных 5-10 минут при ~4°C. После другой аккуратной диссоциации клеточной суспензия в чашке Петри клетки переносили в резервуар, поддерживаемый на орбитальном шейкере со скоростью 200 об/мин при 16 °C. Перед проведением экспериментов клетки выдерживали в течение ~20 мин.

Соединения

Применяли 10 мМ раствор соединения и его помещали в 384-луночный планшет. Аликвоты исходных растворов разбавляли с помощью раствора для регистрации (см. раздел 3) с использованием автоматизированной системы для манипуляций с жидкостями (Biomek FXP; конечная концентрация DMSO: от 0,03 до 0,3 %). Применяли стандартный диапазон концентраций для скрининга, составляющий от 1 мкМ до 30 мкМ.

Положительный контроль (E-4031) включали в каждый прогон для оценки

чувствительности анализа.

В экспериментах использовали внеклеточные и внутриклеточные растворы

В таблице ниже показан состав внутриклеточных и внеклеточных буферных растворов в [мМ] ("NMDG" означает N-метил-D-глюкамин)

Внутриклеточный раствор		Внеклеточный физиологический раствор/раствор для заполнения чипа		Раствор для усиления уплотнения		Раствор для регистрации	
KCl	10	NaCl	140	NMDG	60	NMDG	60
KF	110	KCl	4	NaCl	80	NaCl	80
NaCl	10	Глюкоза	5	KCl	4	KCl	4
HEPES	10	HEPES	10	CaCl ₂	10	CaCl ₂	2
EGTA	10	CaCl ₂	2	MgCl ₂	1	MgCl ₂	1
		MgCl ₂	1	Глюкоза	5	Глюкоза	5
				HEPES	10	HEPES	10
pH 7,2 (KOH)		pH 7,4 (NaOH)		pH 7,4 (HCL)		pH 7,4 (HCL)	

Дизайн исследования

Методика цельноклеточного пэтч-кламп на трансфицированных клетках позволяет проводить исследование ионных каналов без или с ограниченной интерференцией с другими ионными каналами. Эффекты соединений в отношении тока через hERG изучали с помощью автоматизированной планарной пэтч-кламп системы, SyncroPatch 384PE (Obergrussberger et al, Journal of Laboratory Automation 2016. 21 (6), 779-793). Все клетки регистрировали в цельноклеточном режиме методики пэтч-кламп. Модуль внедрен в роботизированную систему пипетирования для манипуляций с жидкостями Biomek FXP, для внесения клеток и соединений, контроля со средой-носителем и положительного контроля.

Разные концентрации соединений применяли в виде двух совокупно увеличивающихся концентраций соединений (1 мкМ и 10 мкМ, а также 3 мкМ и 30 мкМ соответственно). Ток через hERG определяли как максимальный следовой ток при -30 мВ, и регистрировали процент ингибирования при добавлении соединения или среды-носителя и положительного контроля.

После захвата клеток в отдельных отверстиях регистрирующих чипов с использованием раствора для заполнения чипа, уплотнение повышали с помощью раствора для усиления уплотнения (повышение [Ca²⁺]); затем клетки

промывали дважды с помощью раствора для регистрации перед использованием протокола давления для перехода в цельноклеточный режим.

После достижения цельноклеточного режима подавали тестовые импульсы в течение ~10 минут для количественной оценки тока через hERG в контрольных условиях. Во время данного контрольного периода раствор контроля со средой-носителем (раствор для регистрации, содержащий 0,03% DMSO) добавляли три раза в отдельные лунки. Одновременно с продолжением протокола импульсов добавляли совокупно увеличивающиеся концентрации контроля со средой-носителем, соединения или положительного контроля. Эффект среды носителя, соединения и положительного контроля измеряли через 5 минут после внесения лекарственного средства. На каждой клетке тестировали по две концентрации соединения.

Применение внутренних растворов и растворов для регистрации будет приводить к разности потенциалов при контакте жидкостей ~10 мВ, и это будет учитываться при предписанном перепаде напряжения.

Электрофизиологические измерения: Мембранный ток клеток измеряли при различных мембранных потенциалах с помощью методики пэтч-кламп с использованием автоматизированной системы пэтч-кламп. Удерживаемый потенциал составлял -70 мВ. Ток через hERG (K^+ -селективный выходящий ток) определяли как максимальный следовой ток при -30 мВ после 2-секундной деполяризации до +70 мВ (ссылки 1, 4). Частота цикла подачи импульсов составляла 15 с.

Анализ данных

Ток через hERG (K^+ -селективный выходящий ток) определяли как максимальный следовой ток при -30 мВ после 2-секундной деполяризации до +70 мВ, измеренный от 2336,3 мс до 3083,6 мс. Медиану трех амплитуд тока получали в конце контрольного периода и в конце каждого добавления соединения, среды-носителя и положительного контроля для расчета процента ингибирования.

Параметры QC устанавливали в программное обеспечение SyncroPatch 384PE PatchControl384 для автоматического исключения лунок из анализа, если значения выходили за пределы диапазона. Критерии QC зависят от типа

планшета для регистрации (чип). Как правило, 4х чип (отверстие среднего размера) применяли для регистрации клеток НЕК293, трансфицированных hERG. Критерии QC 4-6 устанавливали перед первым добавлением соединения; критерии QC 4 и 5 также устанавливали в конце добавления каждого соединения.

Критерии QC и приемлемые диапазоны:

1. Проверка платы: от -500 пА до 500 пА
2. Сопротивление контактного уплотнения: от -100 кОм до 10 МОм
3. Сдвиг потенциала контакта: 0-100 мВ
4. Руплотнения ≥ 100 МОм
5. Rсерии: от 1 до 25 МОм
6. следовой ток через hERG $\geq 0,2$ нА перед добавлением соединения

Каждое соединение дублировали на одном планшете в по меньшей мере 5 лунках. Процент ингибирования на основании по меньшей мере 2-3 повторностей на концентрацию будет регистрироваться как медиана.

Результаты

Протокол 1

Номер соединения	IC ₅₀ для hERG (мкМ)
17	4,1
40	5,0
83	6,0
41	6,3
39	7,6
45	12,6
14	20,0
22	20,9
13	25,7
94	30,9
1	>30,2
4	>30,2
37	>30,2
30	>30,2
19	>30,2
12	>30,2
18	>30,2
11	>30,2

Номер соединения	IC ₅₀ для hERG (мкМ)
34	>30,2
49	>30,2
47	>30,2
35	>30,2
27	>30,2
32	>30,2
23	>30,2
10	>30,2
71	>30,2
258	>30,2
75	>30,2
252	>30,2
396	>30,2

Протокол 2

Номер примера	IC ₅₀ для hERG, мкМ
148	12,3
11	>30,2
246	>30,2
99	>30,2
132	>30,2
233	>30,2
104	>30,2
242	>30,2
146	>30,2
112	>30,2
114	>30,2
245	>30,2
223	>30,2
227	>30,2

9) Исследование эффективности на диссеминированной модели с использованием ОСИ-AML3

Тестируемые средства и контроли

Соединение 70 составляли в 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрине (HP-β-CD) и получали для обеспечения общего объема 0,2 мл (10 мл/кг) на дозу из расчета на животное весом 20 г. Дозы регулировали по весу тела особи каждый день. Рабочие исходные растворы соединения 70 получали один раз в неделю для каждого исследования и хранили при 25°C.

10

Животные

Использовали самок мышей SCID-beige (CB17.Cg-PrkdcscidLystbg-J/Crl/-), когда их возраст составлял примерно 6-8 недель, а вес - примерно 25 г. Все животные имели возможность акклиматизироваться и восстановиться от любого стресса, связанного с транспортировкой, в течение минимум 7 дней до использования в эксперименте. Животных обеспечивали стерилизованной в автоклаве водой и облученной едой ad libitum, и их поддерживали в условиях цикла 12 часов света и темноты. Клетки, подстилки и бутылки для воды стерилизовали в автоклаве перед применением и заменяли каждую неделю.

Культуры тканей и реагенты для введения клеток

DPBS (забуференный фосфатом солевой раствор по Дульбекко)
Термоинактивированная фетальная бычья сыворотка
Среда MEM-альфа
L-глутамин
Гентамицин
Колба для культивирования T175
Роллерный флакон

10

Модель опухоли и способ культивирования клеток

Линию клеток AML человека, OCI-AML3, культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂, в указанной полной питательной среде (MEM-альфа + 20% HI-FBS (термоинактивированная фетальная бычья сыворотка) + 2 mM L-глутамин + 50 мкг/мл гентамицина). Клетки собирали в фазе логарифмического роста и ресуспендировали в холодной (4°C) MEM (минимальная поддерживающая среда)-Альфа в бессывороточной среде.

15

Для получения диссеминированной модели с использованием OCI-AML3 каждой мыши вводили 5×10^5 клеток путем IV инъекции в общем объеме 0,2 мл с использованием иглы 26 калибра.

20

Дизайны исследования

Соединение 70 вводили перорально (PO), ежедневно.

День 0 представляет собой день имплантации клеток опухоли и начало исследования

В исследовании эффективности мышей, несущих IV ксенотрансплантанные опухоли OCI-AML3, произвольным образом распределяли по группы обработки через 3 дня

25

после приживления клеток опухоли. Обработку с помощью среды-носителя или соединения 70 (из расчета 30, 50, 100 мг/кг) начинали в тот же день, с ежедневным введением дозы в течение 28 дней.

Наблюдение за животными

- 5 Проводили ежедневное наблюдение за животными для выявления клинических признаков, связанных либо с токсичностью соединения, либо с опухолевой нагрузкой (т. е. паралич задних конечностей, заторможенность и т. д.).

Расчеты

- 10 Для оценки выживаемости результаты откладывали на графике в виде процентной выживаемости в зависимости от дней после имплантации опухоли. Отрицательный клинические признаки и/или потерю веса $\geq 20\%$ использовали в качестве суррогатной конечной точки вместо гибели. Медианную выживаемость определяли с помощью анализа выживаемости Каплана-Мейера. Процент увеличения продолжительности
- 15 жизни (ILS) рассчитывали следующим образом: ((медиана дней выживания в группе обработки - медиана дней выживания в контрольной группе)/медиана дней выживания в контрольной группе) $\times 100$. Животных, не достигавших суррогатной конечной точки из-за нежелательных клинических признаков (таких как изъязвленные опухоли, потеря веса тела и т. д.), или смерть, не связанную с обработкой, не учитывали при оценке
- 20 выживаемости. По определению критериев NCI биологически значимым считается ILS $\geq 25\%$ (Johnson II et al. Br J Cancer. 2001. 84(10), 1424-1431).

Анализ данных

- 25 Выживаемость и данные о весе тела представляли графически с использованием программы Prism (версия 7). Статистическую значимость для веса тела оценивали, как описано выше. Статистическую значимость оценивали для графиков выживаемости Каплана-Мейера путем сравнения группы терапевтической обработки и соответствующего контроля с обработкой средой-носителем с использованием лог-рангового критерия (Мантеля-Кокса) в программном обеспечении R версии 3.4.2. Отличия между группами считали значимыми при р-значении $\leq 0,05$.

30

Выживаемость

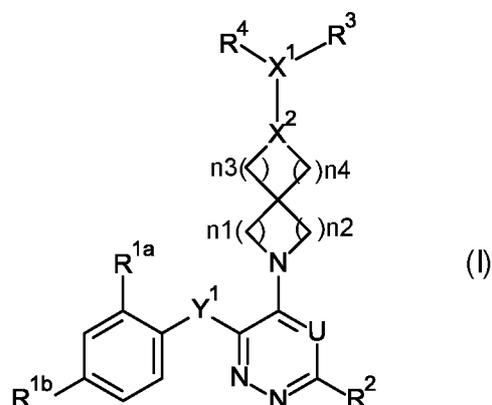
Кривая выживаемости Каплана-Мейера показана на фигуре ниже. Мышам, несущим развитые опухоли OSI-AML3, ежедневно вводили пероральную дозу соединения 70 из расчета 30, 50, 100 мг/кг в составе с 20% HP- β -CD в общей сложности на протяжении

28 дней (n = 9-10/группа). Что касается групп, обработанных соединением 70, медиана дней выживаемости достигались в следующие дни: для дозы 30 мг/кг на 75,5 дня, для дозы 50 мг/кг на 58,5 дня и для дозы 100 мг/кг на 75 день по сравнению с медианой выживаемости, составлявшей 38,5 дня у контрольной группы, обработанной средой-носителем. Обработка соединением 70 привела к статистически значимому увеличению продолжительности жизни у мышей, несущих опухоль OCI-AML3, на 96,1%, 51,9% и 94,8% (при уровнях дозы 30, 50 и 100 мг/кг) по сравнению с продолжительностью жизни у контрольных мышей ($p \leq 0,001$). ILS был биологически значимым, поскольку согласно критериям NCI пороговое значение ILS $\geq 25\%$ (Johnson JI et al. Br J Pak. 2001. 84(10), 1424-1431).

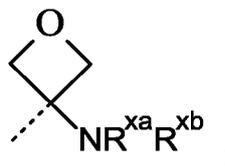
Результаты представлены на фиг. 2.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



5 или его таутомер или стереоизомерная форма, где



R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$, Нет или

Нет представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее один, два или три атома азота и необязательно карбонильный фрагмент; где указанное 5- или 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_3 - C_6 циклоалкила и

C_{1-4} алкила;

каждый из R^{xa} и R^{xb} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

15 R^{1b} представляет собой F или Cl;

Y^1 представляет собой $-CR^{5a}R^{5b}$ -, $-O-$ или $-NR^{5c}$ -;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-NR^{7a}R^{7b}$;

U представляет собой N или CH;

20 каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

каждый из R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{7a} и R^{7b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или

5 $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-OH$ и $-O-C_{1-4}$ алкила;

10 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила;

15 каждый из R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила; или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Соединение по п. 1, где

20 R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или

$-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями,

25 каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена или $-O-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из

30 группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$;

каждый из R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.

3. Соединение по п. 2, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ или Нет;

Нет представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее два атома азота;

5 где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо необязательно замещено одним C_{3-6} циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

10 R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или

$-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

15 каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила и $-O-C_{1-4}$ алкила.

20 4. Соединение по п. 2, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

25 R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ или $-C_{1-6}$ алкил-ОН;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила;

30 $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила и $-O-C_{1-4}$ алкила.

5. Соединение по п. 1, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ или Нет;

Нет представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее два атома азота;

5 где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо замещено одним C_3 -циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

10 Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N или CH;

каждый из n_1 , n_2 , n_3 и n_4 независимо выбран из 1 и 2;

15 X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$, $-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$, $-C_{1-6}$ алкил-ОН или

$-C_{1-6}$ алкил- $NR^{11}-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкил- $O-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

20 где каждый из C_{1-4} алкильных или C_{1-6} алкильных фрагментов в определениях R^3 независимо друг от друга может быть замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН и - $O-C_{1-4}$ алкила; каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода; C_{1-6} алкила; $-C(=O)-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ алкила; $-C(=O)-NR^{12a}R^{12b}$ и C_{1-6} алкила, замещенного

25 одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, циано, галогена, $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} , R^{10c} , R^{11} , R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.

30

6. Соединение по п. 1, где

R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$ или Нет;

Нет представляет собой 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо, содержащее два атома азота;

где указанное 6-членное моноциклическое ароматическое кольцо замещено одним C_{3-6} циклоалкилом;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

5 R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

U представляет собой N или CH;

каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

10

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$;

где C_{1-6} алкильный фрагмент в определении R^3 может быть замещен одним, двумя или
15 тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из
-OH и -O- C_{1-4} алкила;

каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый
из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, циано, галогена, $-S(=O)_2-$

20 C_{1-4} алкила, -O- C_{1-4} алкила, $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$ и $-NR^{10c}-C(=O)-C_{1-4}$ алкила;

каждый из R^{10a} , R^{10b} и R^{10c} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.

7. Соединение по п. 1, где

25 R^{1a} представляет собой $-C(=O)-NR^{xa}R^{xb}$;

R^{xa} и R^{xb} представляют собой C_{1-4} алкил;

R^{1b} представляет собой F;

Y^1 представляет собой -O-;

R^2 представляет собой водород;

30 U представляет собой N;

каждый из n1, n2, n3 и n4 независимо выбран из 1 и 2;

X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой N;

R^4 представляет собой изопропил;

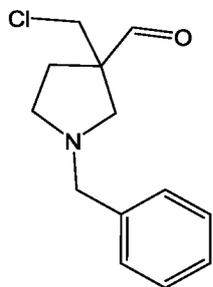
- R^3 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил- $NR^{8a}R^{8b}$,
каждый из R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,
 C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкила, замещенного одним, двумя или тремя заместителями, каждый
из которых независимо выбран из группы, состоящей из $-OH$, циано, галогена, $-S(=O)_2-$
5 C_{1-4} алкила, $-O-C_{1-4}$ алкила и $-C(=O)-NR^{10a}R^{10b}$,
каждый из R^{10a} и R^{10b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-6} алкила.
8. Соединение по п. 1, где
10 Y^1 представляет собой $-O-$.
9. Соединение по п. 1, где
 R^{1b} представляет собой F.
- 15 10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-9 и
фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.
11. Способ получения фармацевтической композиции по п. 10, включающий
смешивание фармацевтически приемлемого носителя с терапевтически эффективным
20 количеством соединения по любому из пп. 1-9.
12. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п. 10 для
применения в качестве лекарственного препарата.
- 25 13. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п. 10 для
применения в предупреждении или лечении рака.
14. Соединение по любому из пп. 1-9 или фармацевтическая композиция по п. 10 для
применения в предупреждении или лечении лейкоза, миелодиспластического синдрома
30 (MDS) и миелопролиферативных неоплазий (MPN).
15. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 14 для применения в
предупреждении или лечении лейкоза, где лейкоз представляет собой лейкоз с мутацией
(NPM1).

16. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 13, где рак выбран из видов лейкоза, лимфом, миелом или видов рака, представляющих собой солидную опухоль, таких как рак предстательной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак печени, меланома и глиобластома.

17. Соединение или фармацевтическая композиция для применения по п. 14 в предупреждении или лечении лейкоза, где лейкоз выбран из видов острого лейкоза, видов хронического лейкоза, видов миелоидного лейкоза, видов миелогенного лейкоза, видов лимфобластного лейкоза, видов лимфоцитарного лейкоза, видов острого миелогенного лейкоза (AML), видов хронического миелогенного лейкоза (CML), видов острого лимфобластного лейкоза (ALL), видов хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), видов Т-клеточного пролимфоцитарного лейкоза (Т-PLL), лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, волосатоклеточного лейкоза (HCL), видов лейкоза с перестройкой MLL, видов лейкоза, ассоциированных с MLL-PTD, видов лейкоза с амплификацией MLL, видов MLL-положительного лейкоза и видов лейкоза, характеризующихся профилями экспрессии генов *HOX/MEIS1*.

18. Способ лечения или предупреждения нарушения, выбранного из рака, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-9 или фармацевтической композиции по п. 10.

19. Промежуточное соединение со структурой

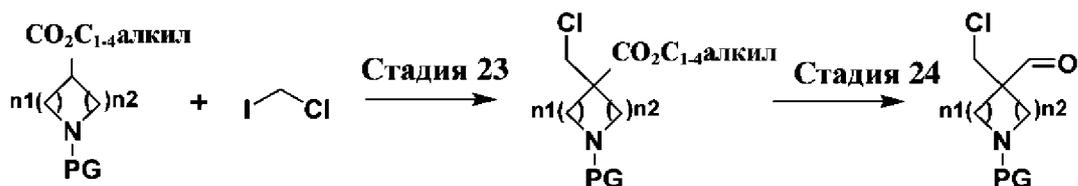


25

или его таутомер или стереоизомерная форма;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения или сольват.

20. Способ получения промежуточного соединения, включающий следующие стадии:



где PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как бензил;

где n1 и n2 являются такими, как определено для формулы (I);

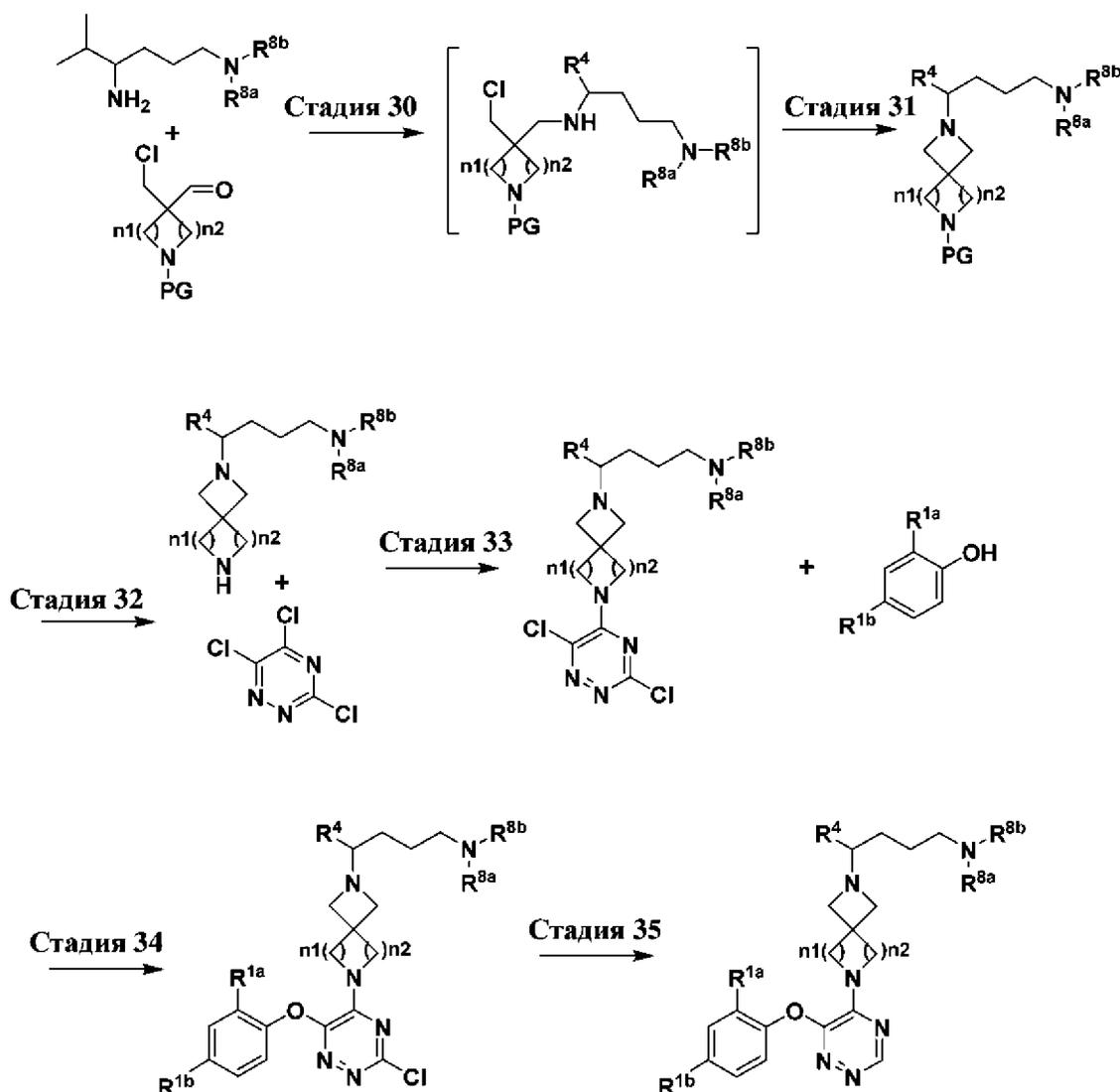
5

стадия 23: при подходящей температуре, такой как, например, от -78°C до -25°C , в присутствии подходящих оснований, таких как, например, DIEA и $n\text{-BuLi}$, в подходящем растворителе, таком как, например, THF;

стадия 24: при подходящей температуре, такой как, например, от -55°C до -65°C , в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, DIBAL-H, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, проводят в подходящей для химии непрерывных потоков системе.

10

21. Способ получения промежуточного соединения, включающий следующие стадии:



PG представляет собой подходящую защитную группу, такую как бензил; другие переменные являются такими, как определено для формулы (I);

5 стадия 30: при подходящей температуре, такой как, например, от 5°C до 30°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, NaBH(OAc)₃, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол;

10 стадия 31: при подходящей температуре, такой как, например, от 50°C до 55°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, K₂HPO₄, в подходящем растворителе, таком как, например, H₂O;

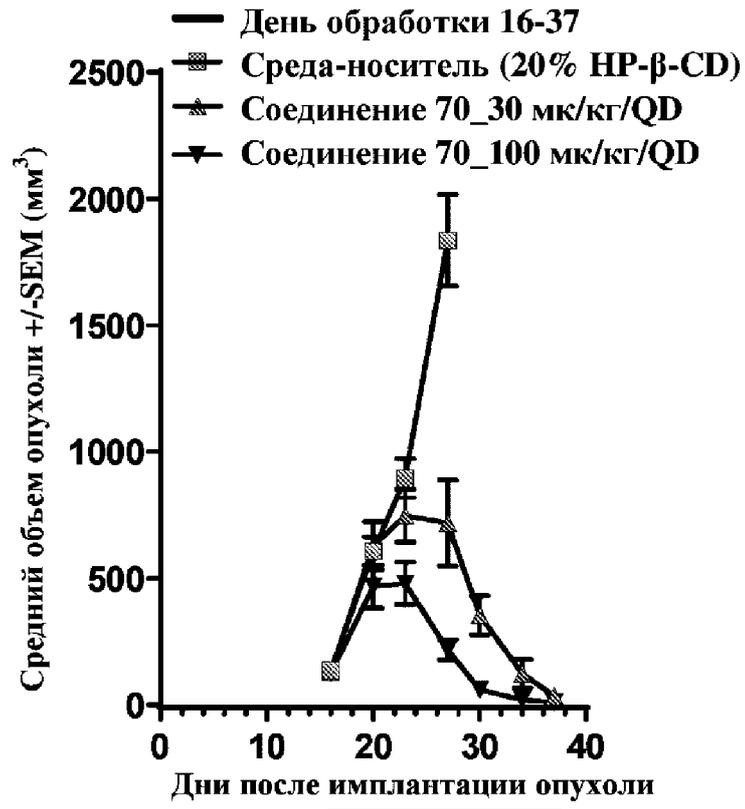
стадия 32: при подходящей температуре, такой как, например, от -5°C до 45°C, в атмосфере водорода в подходящем диапазоне значений давления, таком как, например,

от 0,27 до 0,40 МПа, в присутствии гидроксида палладия на угле, в присутствии MSA в подходящем растворителе, таком как EtOH;

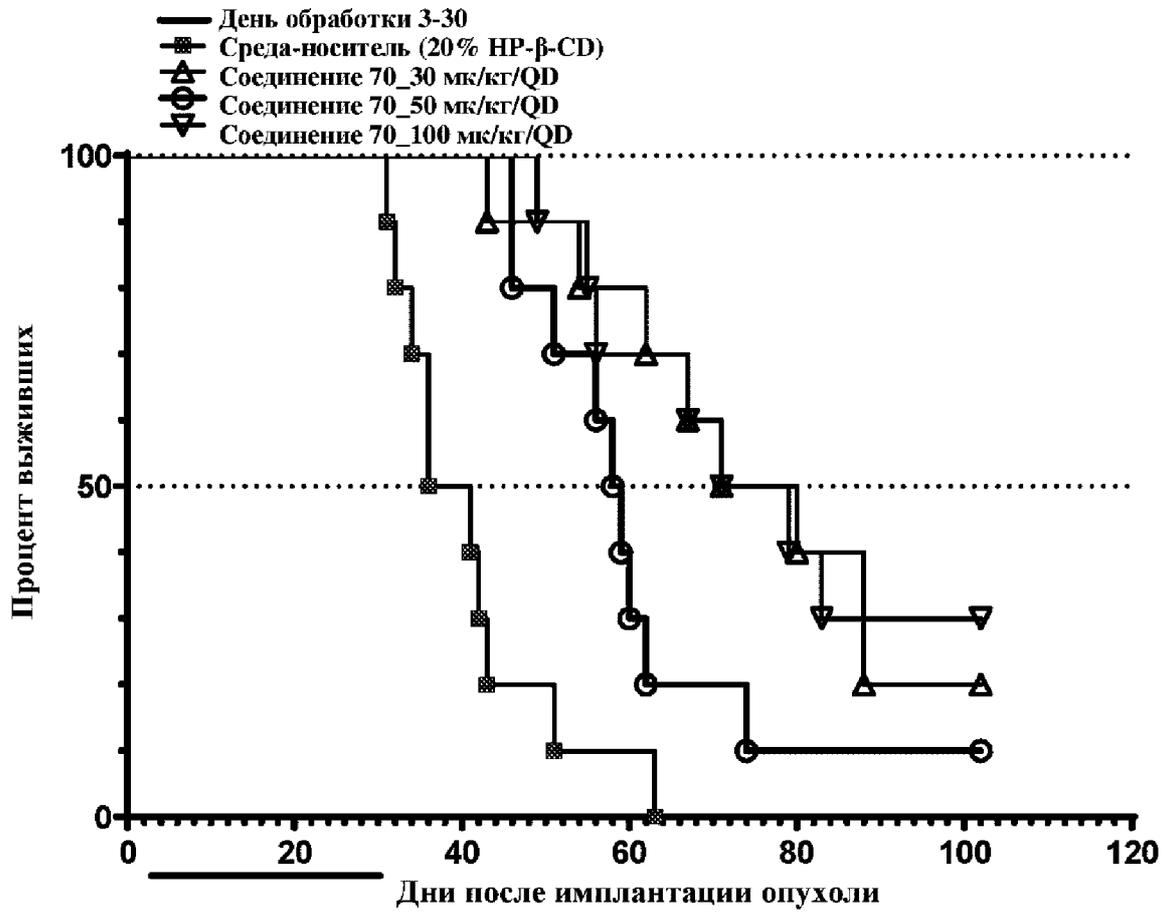
стадия 33: при подходящей температуре, такой как, например, от -50°C до -40°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TEA, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;

стадия 34: при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C, в присутствии подходящего основания, такого как, например, TMG, в подходящем растворителе, таком как 2-метилтетрагидрофуран;

стадия 35: при подходящей температуре, такой как, например, от 20°C до 30°C, в атмосфере водорода в подходящем диапазоне значений давления, таком как, например, от 0,20 до 0,30 МПа, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на угле, в подходящем растворителе, таком как MeOH.



Фиг. 1



Фиг. 2