

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043133**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.04.26**

(21) Номер заявки  
**202091733**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.01.18**

(51) Int. Cl. **C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 231/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 271/06** (2006.01)  
**A61P 9/04** (2006.01)  
**A61K 31/4196** (2006.01)

---

(54) **АНАЛОГИ ДИГИДРОБЕНЗОФУРАНА И ИНДЕНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
САРКОМЕРА СЕРДЦА**

---

(31) **62/619,643; 62/745,724**

(32) **2018.01.19; 2018.10.15**

(33) **US**

(43) **2020.10.15**

(86) **PCT/US2019/014344**

(87) **WO 2019/144041 2019.07.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**САЙТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Чуан Чихуань, Морган Брэдли П.,  
Вандервал Марк, Вань Вэньюе,  
Эшкрафт Люк В. (US)**

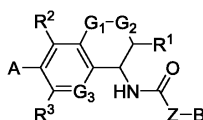
(74) Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

(56) **WO-A2-2004064730  
WO-A2-2007078815**

**PAM R. TAUB ET AL: "Perturbations in  
skeletal muscle sarcomere structure in patients with  
heart failure and Type 2 diabetes: restorative effects  
of (-)-epicatechinrich cocoa", CLINICAL SCIENCE.,  
vol. 125, no. 8, 1 October 2013 (2013-10-01), pages  
383-389, XP055568949, GB ISSN: 0143-5221, DOI:  
10.1042/CS20130023 the whole document  
WO-A2-2012101011**

---

(57) Предложены соединения формулы (I)



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемая соль, где A, Z, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub> и G<sub>3</sub> являются такими, как определено в данном документе. Также предложена фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Также предложены способы применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

**B1****043133****043133****B1**

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

Заявка на данный патент испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/619643, поданной 19 января 2018 г., под названием "CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS" и предварительной заявке США № 62/745724, поданной 15 октября 2018 г., под названием "CARDIAC SARCOMERE INHIBITORS", содержание которого включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки для любых целей.

### Область техники, к которой относится изобретение

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

### Уровень техники

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

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

Аномалии саркомера сердца были определены в качестве основной причины различных заболеваний и патологических состояний сердца, таких как гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) и сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). Мутации в белках саркомера вызывают заболевание, делая сердечную мышцу либо "гипер", либо "гипо" сократительной. Модуляторы сердечного саркомера могут быть использованы для восстановления баланса сократимости и остановки или обращения течения заболевания.

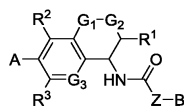
Современные агенты, которые нацелены на саркомер сердца, такие как инотропы (лекарства, которые увеличивают сократительную способность сердца), плохо селективны в отношении сердечной ткани, что приводит к признанным побочным эффектам, которые ограничивают их использование. Эти неблагоприятные эффекты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

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

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

### Сущность изобретения

Настоящим изобретением предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I),

где  $\text{G}_1$  представляет собой  $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ ;

$G_2$  представляет собой связь;

$G_3$  представляет собой  $-CR^8$ - или  $-N$ -;

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^8$ , каждый независимо, представляют собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил, галоген или гидроксил;

$R^2$  представляет собой H,  $C_2$ - $C_6$  алкил, галоген или гидроксил;

$Z$  выбирают из группы, состоящей из связи,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $-O$ -,  $-N(R^9)$ -,  $-R^xO$ -,  $-OR^y$ - и  $-R^zS$ -;

$R^9$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил или циклоалкил;

$A$  выбирают из группы, состоящей из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один кольцевой атом N, где представляющий собой  $A$  фенил или 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{10}$ ;

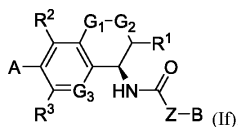
каждый  $R^{10}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-C(O)OCH_3$ , метила, этила, изопропила, дифторметила, циклопропила, циклобутила и оксетанила, где каждый метил, этил и изопропил, являющийся  $R^{10}$ , независимо либо не замещен, либо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-OCH_3$ ,  $-OH$  и  $-OC(O)CH_3$ ;

$B$  выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила,  $C_6$ - $C_{12}$  арила, 3-12-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила, причем  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $C_6$ - $C_{12}$  арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил из  $B$  не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{11}$ ;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, оксо-,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)O$ -трет-Бу,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-Cl$ , оксетанила, оксадиазолила и азетидинила, где каждый оксадиазолил и азетидинил, являющийся  $R^{11}$ , не замещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из этила,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)O$ -трет-Бу,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)NH_2$  и  $-OCH_3$ , и где каждый метил, этил и изопропил, являющийся  $R^{11}$ , не замещен или замещен  $-OH$ ; и

$R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$ , каждый, представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил, причем, если не указано иное, каждый описанный здесь гетероциклоалкил или гетероарил, содержит 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и причем когда  $A$  представляет собой незамещенный фенил или 5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол,  $-Z-B$  фрагмент не представляет собой  $-OC(CH_3)_3$  или 1-этил-3-гидрокси-1,5-дигидро-2H-пиррол-2-онил.

В одном из воплощений, соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If):



Согласно еще одному воплощению  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^8$ , каждый, представляют собой H. Согласно еще одному воплощению  $G_1$  представляет собой  $-CH_2$ -.

Согласно еще одному воплощению  $G_3$  представляет собой  $-CR^8$ -.

Согласно еще одному воплощению где  $G_3$  представляет собой  $-CH$ -.

Согласно еще одному воплощению где  $G_3$  представляет собой  $-N$ -.

Согласно еще одному воплощению  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, представляют собой H.

Согласно еще одному воплощению  $Z$  представляет собой связь.

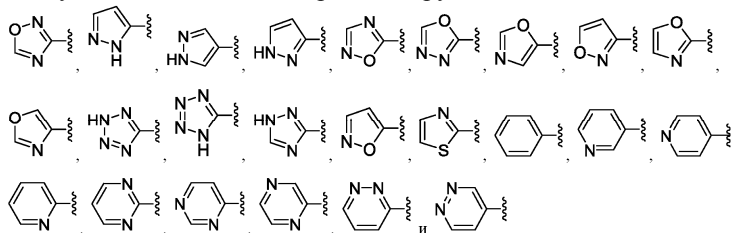
Согласно еще одному воплощению  $Z$  представляет собой  $-O$ -.

Согласно еще одному воплощению  $Z$  представляет собой  $-N(R^9)$ -.

Согласно еще одному воплощению  $A$  выбирают из группы, состоящей из фенила, пиразолила, оксазолила, оксадиазолила, изоксазолила, тетразолила, триазолила, тиазолила, пиримидинила, пиридинила, пиазидинила и пиридазинила, каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями.

Согласно еще одному воплощению  $A$  представляет собой оксадиазолил или изоксазолил, каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{10}$ .

Согласно еще одному воплощению  $A$  выбирают из группы, состоящей из:



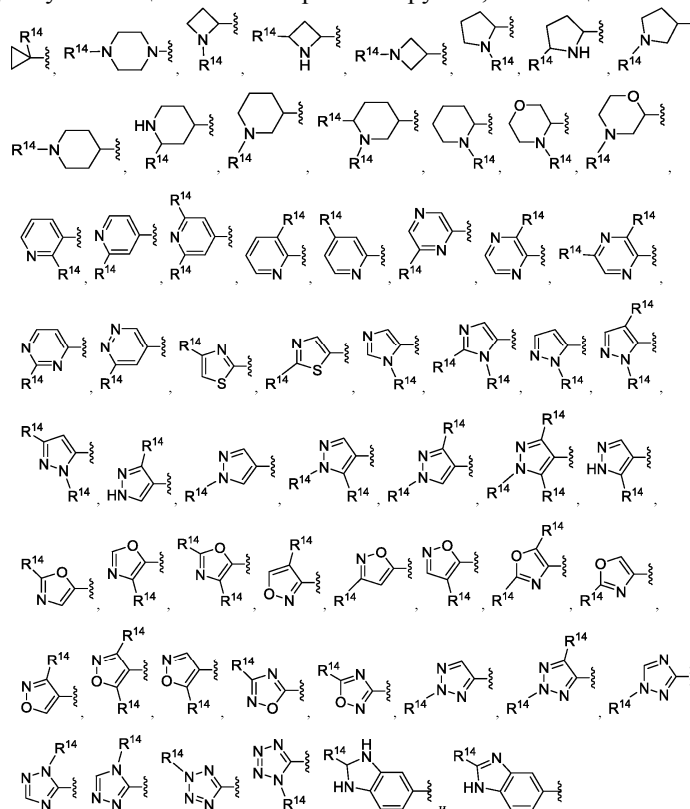
каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{10}$ .

Согласно еще одному воплощению  $A$  представляет собой оксадиазолил, который не замещен или замещен одним заместителем  $R^{10}$ .

Согласно еще одному воплощению  $A$  представляет собой оксадиазолил, который не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, дифторметила, циклопропила и циклобутила.



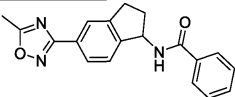
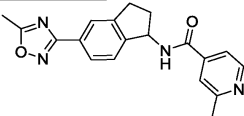
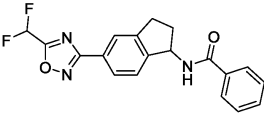
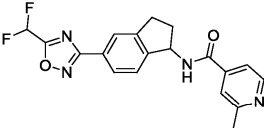
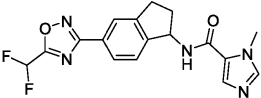
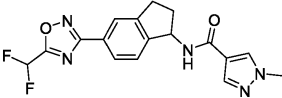
Согласно еще одному воплощению В выбирают из группы, состоящей из:

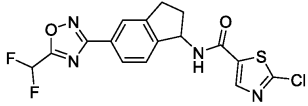
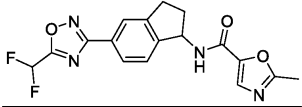
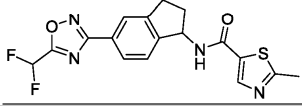
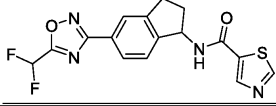
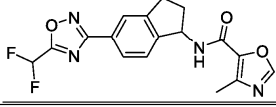
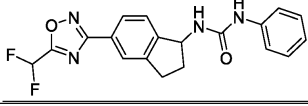
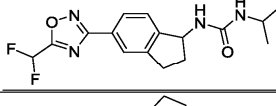
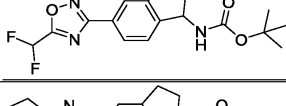
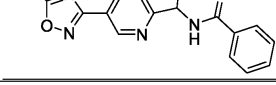


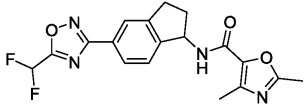
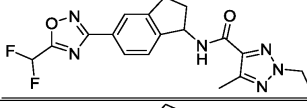
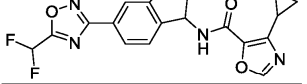
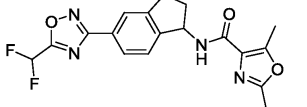
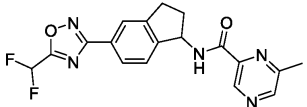
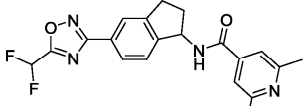
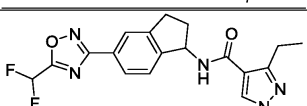
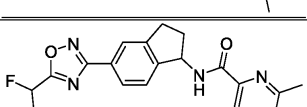
где каждый  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, оксо,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)O$ -трет-Ви,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-Cl$ , оксетанила, оксадиазолила и азетидинила, где каждый оксадиазолил и азетидинил, являющийся  $R^{11}$ , не замещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из этила,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)O$ -трет-Бу,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)NH_2$  и  $-OCH_3$ , и где каждый метил, этил и изопропил, являющийся  $R^{11}$ , не замещен или замещен  $-OH$ .

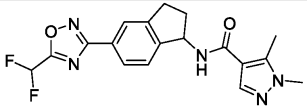
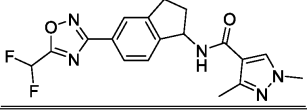
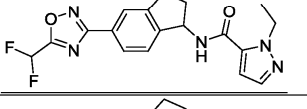
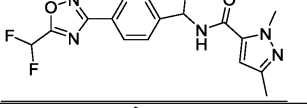
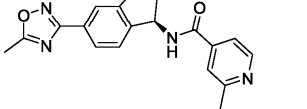
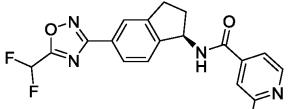
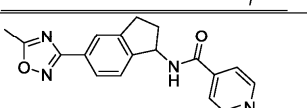
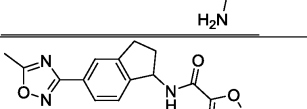
Примерами соединений по изобретению являются следующие.

Таблица 1

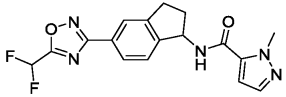
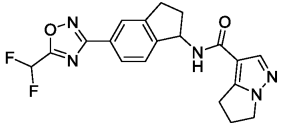
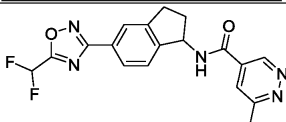
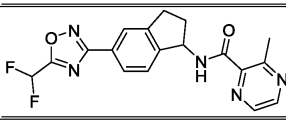
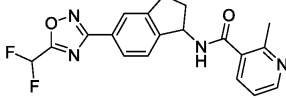
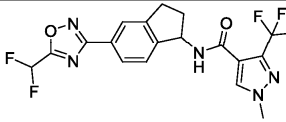
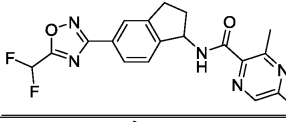
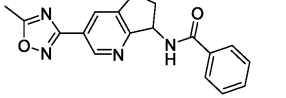
| Номер<br>соединения | Структура                                                                           |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 2                   |  |
| 3                   |  |
| 4                   |  |
| 5                   |  |
| 6                   |  |
| 7                   |  |

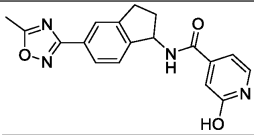
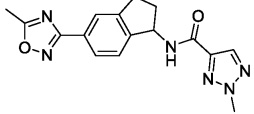
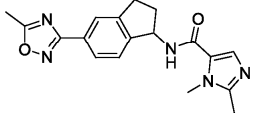
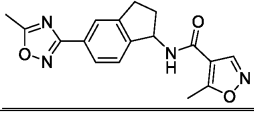
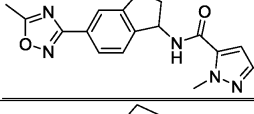
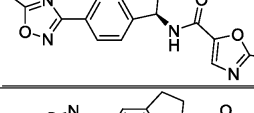
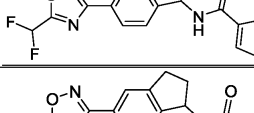
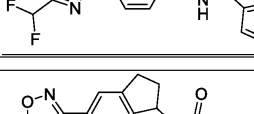
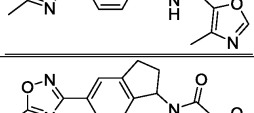
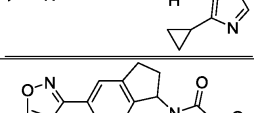
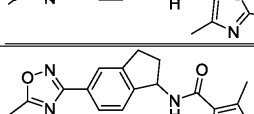
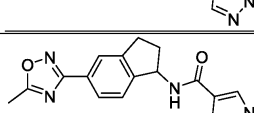
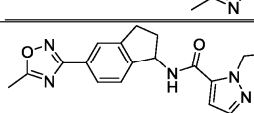
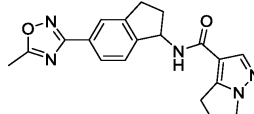
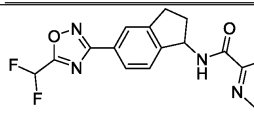
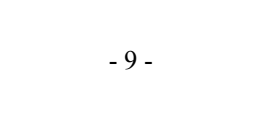
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>8</u>  |    |
| <u>9</u>  |    |
| <u>10</u> |    |
| <u>11</u> |    |
| <u>12</u> |    |
| <u>13</u> |    |
| <u>14</u> |    |
| <u>16</u> |   |
| <u>17</u> |  |

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>19</u> |    |
| <u>20</u> |    |
| <u>21</u> |    |
| <u>22</u> |    |
| <u>23</u> |    |
| <u>24</u> |    |
| <u>25</u> |    |
| <u>26</u> |  |

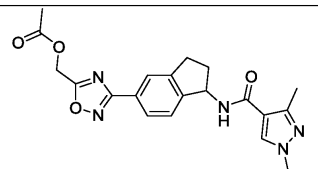
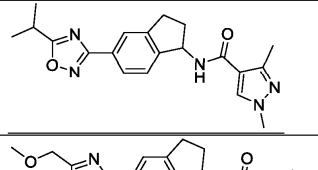
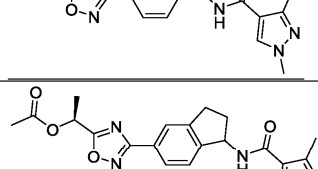
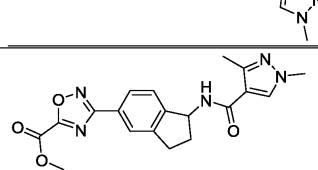
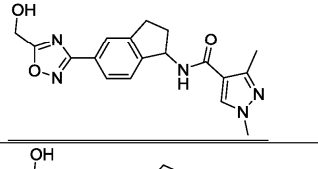
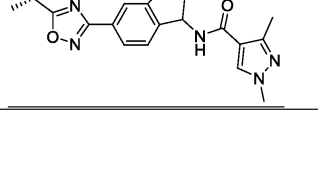
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>27</u> |    |
| <u>28</u> |    |
| <u>29</u> |    |
| <u>30</u> |    |
| <u>31</u> |    |
| <u>32</u> |    |
| <u>33</u> |   |
| <u>34</u> |  |

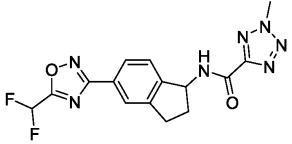
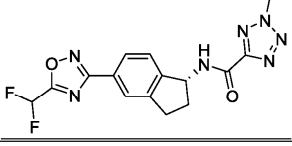
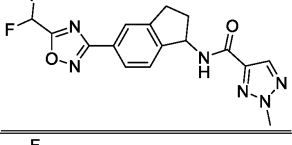
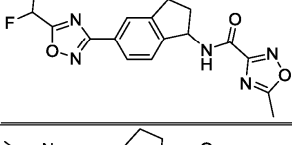
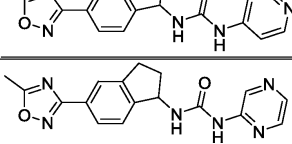
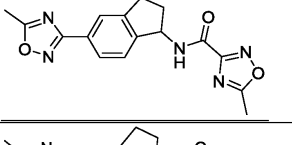
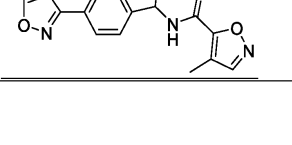


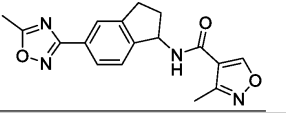
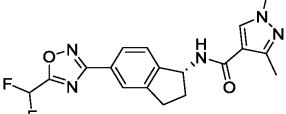
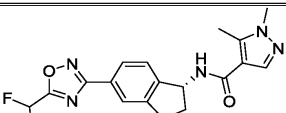
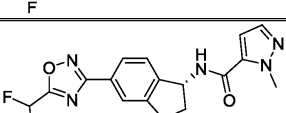
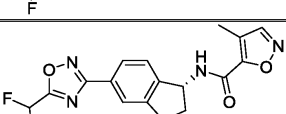
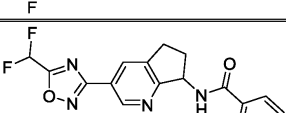
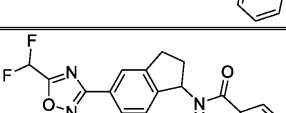
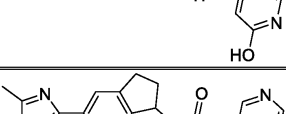
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>35</u> |    |
| <u>36</u> |    |
| <u>37</u> |    |
| <u>38</u> |    |
| <u>39</u> |    |
| <u>40</u> |    |
| <u>41</u> |   |
| <u>42</u> |  |

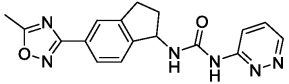
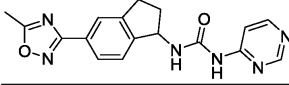
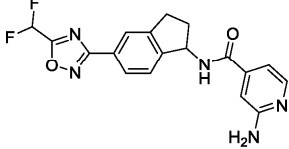
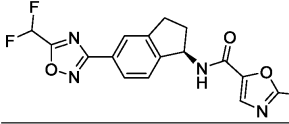
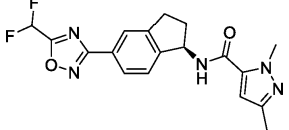
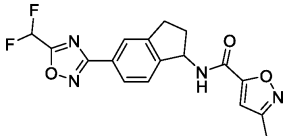
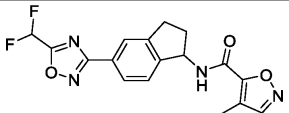
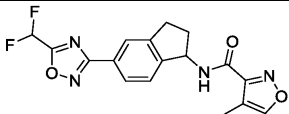
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>43</u> |    |
| <u>44</u> |    |
| <u>45</u> |    |
| <u>46</u> |    |
| <u>47</u> |    |
| <u>48</u> |    |
| <u>49</u> |   |
| <u>50</u> |  |
| <u>51</u> |  |
| <u>52</u> |  |
| <u>53</u> |  |
| <u>54</u> |  |
| <u>55</u> |  |
| <u>56</u> |  |
| <u>57</u> |  |
| <u>58</u> |  |

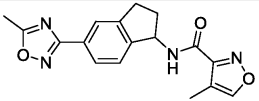
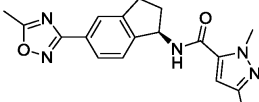
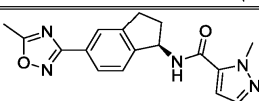
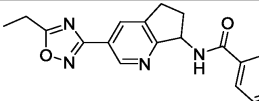
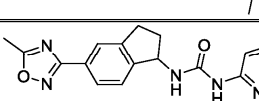
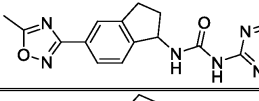
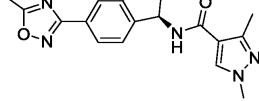
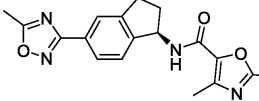
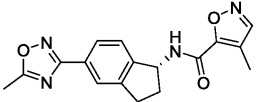
|           |  |
|-----------|--|
| <u>59</u> |  |
| <u>60</u> |  |
| <u>61</u> |  |
| <u>62</u> |  |
| <u>63</u> |  |
| <u>64</u> |  |
| <u>65</u> |  |
| <u>66</u> |  |
| <u>67</u> |  |
| <u>68</u> |  |
| <u>69</u> |  |
| <u>70</u> |  |
| <u>71</u> |  |
| <u>72</u> |  |
| <u>73</u> |  |

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>74</u> |    |
| <u>75</u> |    |
| <u>76</u> |    |
| <u>77</u> |    |
| <u>78</u> |   |
| <u>79</u> |  |
| <u>80</u> |  |

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>81</u> |    |
| <u>82</u> |    |
| <u>83</u> |    |
| <u>84</u> |    |
| <u>85</u> |    |
| <u>86</u> |   |
| <u>87</u> |  |
| <u>88</u> |  |

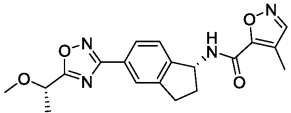
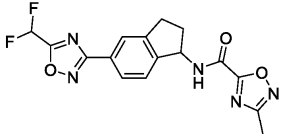
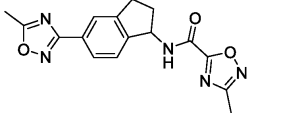
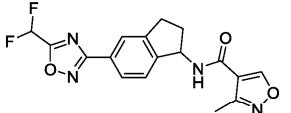
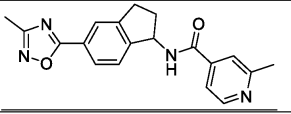
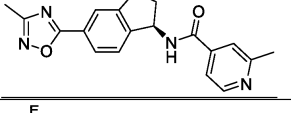
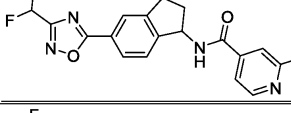
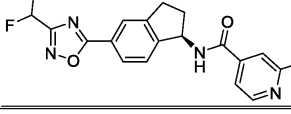
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>89</u> |    |
| <u>90</u> |    |
| <u>91</u> |    |
| <u>92</u> |    |
| <u>93</u> |    |
| <u>94</u> |    |
| <u>95</u> |   |
| <u>96</u> |  |

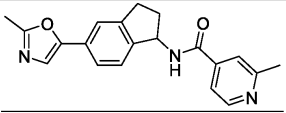
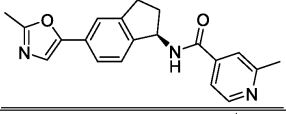
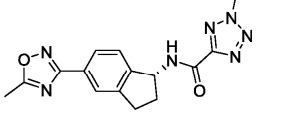
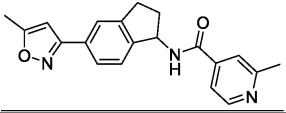
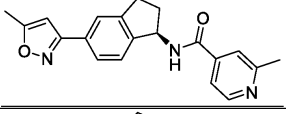
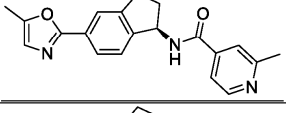
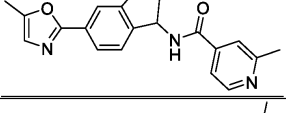
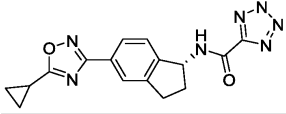
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>97</u>  |    |
| <u>98</u>  |    |
| <u>99</u>  |    |
| <u>100</u> |    |
| <u>101</u> |    |
| <u>102</u> |    |
| <u>103</u> |   |
| <u>104</u> |  |

|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>105</u> |    |
| <u>106</u> |    |
| <u>107</u> |    |
| <u>108</u> |    |
| <u>109</u> |    |
| <u>110</u> |    |
| <u>111</u> |    |
| <u>112</u> |   |
| <u>113</u> |  |



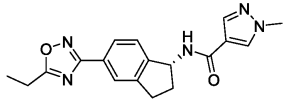
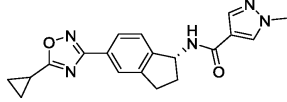
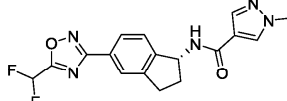
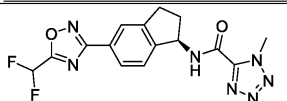
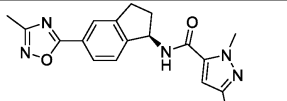
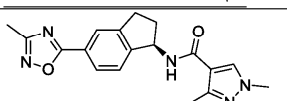
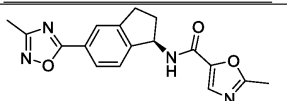
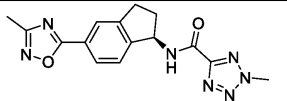
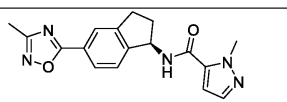
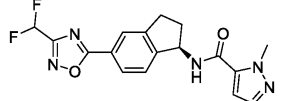
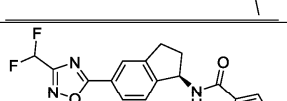
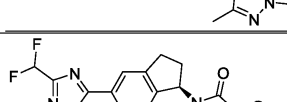
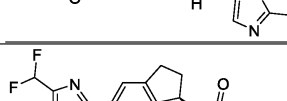
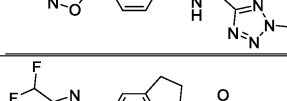
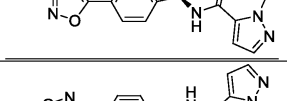
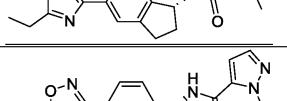
|            |  |
|------------|--|
| <u>114</u> |  |
| <u>115</u> |  |
| <u>116</u> |  |
| <u>117</u> |  |
| <u>118</u> |  |
| <u>119</u> |  |
| <u>120</u> |  |
| <u>125</u> |  |

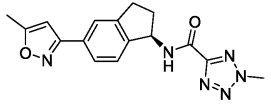
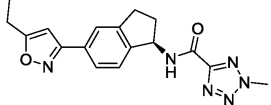
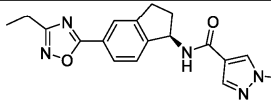
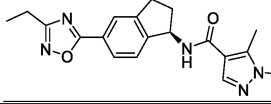
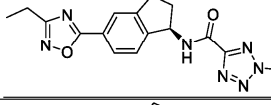
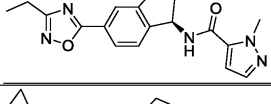
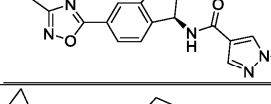
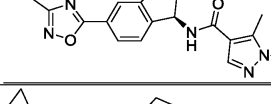
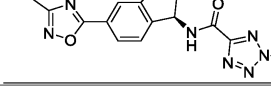
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>126</u> |    |
| <u>127</u> |    |
| <u>128</u> |    |
| <u>129</u> |    |
| <u>130</u> |    |
| <u>131</u> |    |
| <u>132</u> |   |
| <u>133</u> |  |

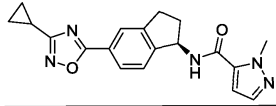
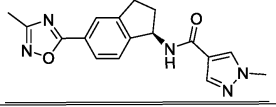
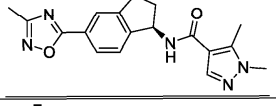
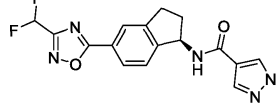
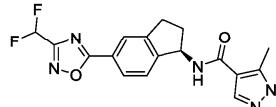
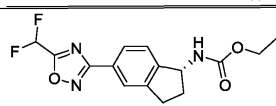
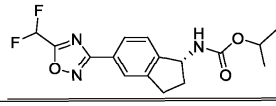
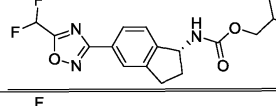
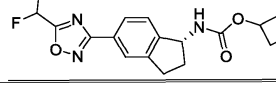
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>134</u> |    |
| <u>135</u> |    |
| <u>136</u> |    |
| <u>137</u> |    |
| <u>138</u> |    |
| <u>139</u> |    |
| <u>140</u> |   |
| <u>141</u> |  |

|            |  |
|------------|--|
| <u>142</u> |  |
| <u>143</u> |  |
| <u>144</u> |  |
| <u>145</u> |  |
| <u>146</u> |  |
| <u>147</u> |  |
| <u>148</u> |  |
| <u>149</u> |  |
| <u>150</u> |  |
| <u>151</u> |  |
| <u>152</u> |  |
| <u>153</u> |  |
| <u>154</u> |  |
| <u>164</u> |  |
| <u>165</u> |  |

|            |  |
|------------|--|
| <u>168</u> |  |
| <u>169</u> |  |
| <u>170</u> |  |
| <u>171</u> |  |
| <u>172</u> |  |
| <u>173</u> |  |
| <u>174</u> |  |
| <u>175</u> |  |
| <u>176</u> |  |
| <u>177</u> |  |
| <u>178</u> |  |
| <u>179</u> |  |
| <u>180</u> |  |
| <u>181</u> |  |
| <u>182</u> |  |
| <u>183</u> |  |

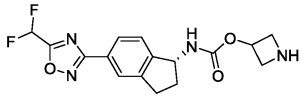
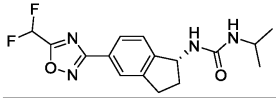
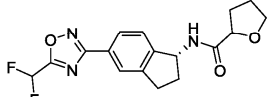
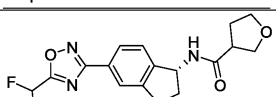
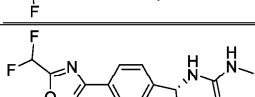
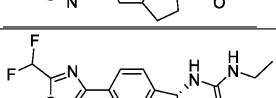
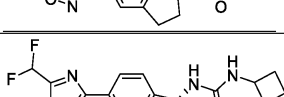
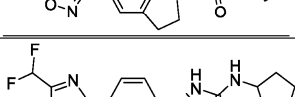
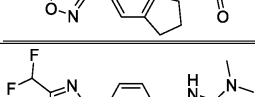
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>184</u> |    |
| <u>185</u> |    |
| <u>186</u> |    |
| <u>189</u> |    |
| <u>194</u> |    |
| <u>201</u> |    |
| <u>202</u> |    |
| <u>203</u> |   |
| <u>204</u> |  |
| <u>213</u> |  |
| <u>214</u> |  |
| <u>215</u> |  |
| <u>216</u> |  |
| <u>217</u> |  |
| <u>240</u> |  |
| <u>241</u> |  |

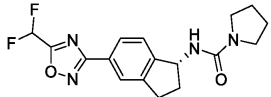
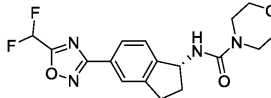
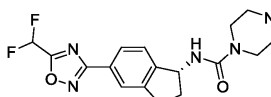
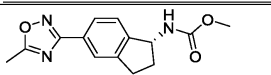
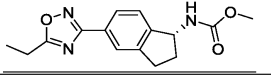
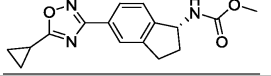
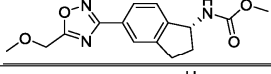
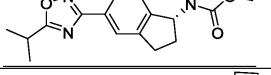
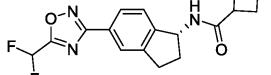
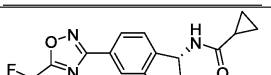
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>252</u> |    |
| <u>253</u> |    |
| <u>254</u> |    |
| <u>255</u> |    |
| <u>256</u> |    |
| <u>257</u> |    |
| <u>258</u> |    |
| <u>259</u> |   |
| <u>260</u> |  |

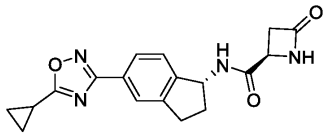
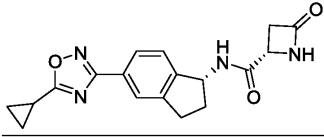
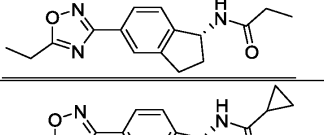
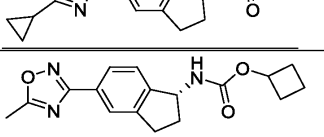
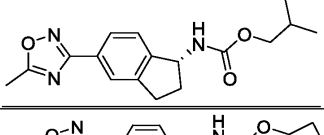
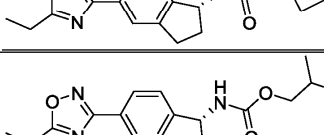
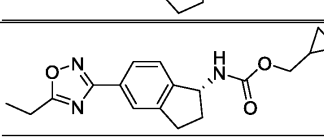
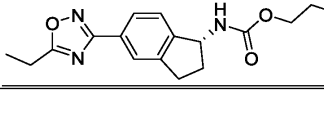
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>261</u> |    |
| <u>263</u> |    |
| <u>264</u> |    |
| <u>276</u> |    |
| <u>277</u> |    |
| <u>278</u> |    |
| <u>279</u> |    |
| <u>280</u> |   |
| <u>281</u> |  |

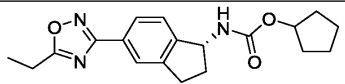
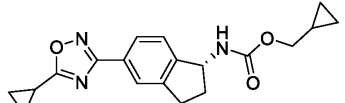
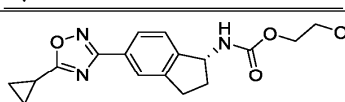
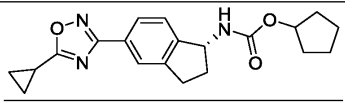
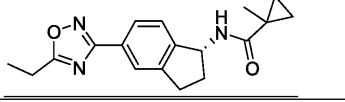
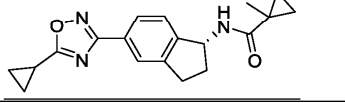
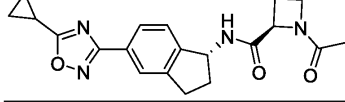
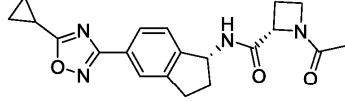
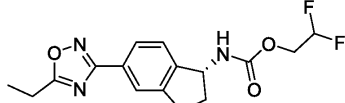
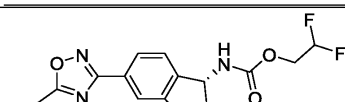


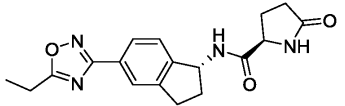
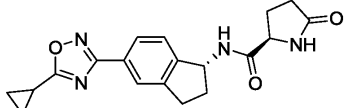
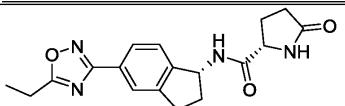
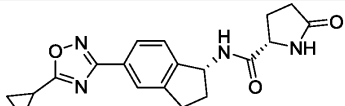
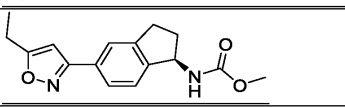
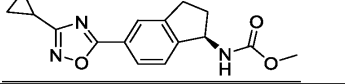
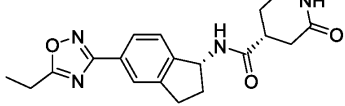
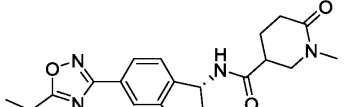
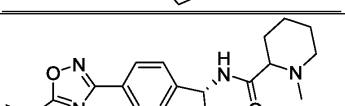
|            |  |
|------------|--|
| <u>282</u> |  |
| <u>283</u> |  |
| <u>284</u> |  |
| <u>285</u> |  |
| <u>286</u> |  |
| <u>287</u> |  |
| <u>288</u> |  |
| <u>289</u> |  |
| <u>290</u> |  |

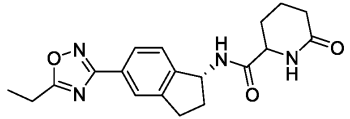
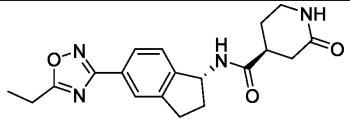
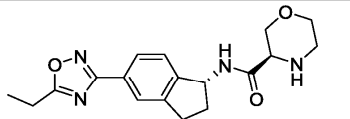
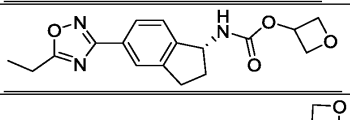
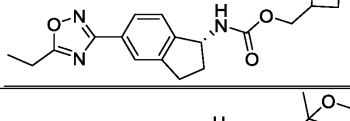
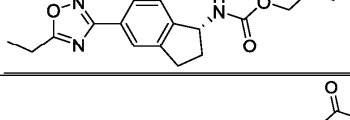
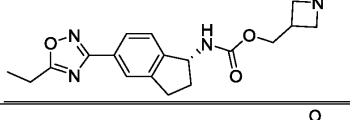
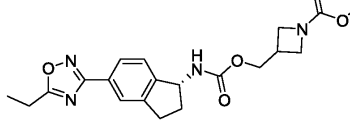
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>291</u> |    |
| <u>292</u> |    |
| <u>293</u> |    |
| <u>294</u> |    |
| <u>295</u> |    |
| <u>296</u> |    |
| <u>297</u> |    |
| <u>298</u> |   |
| <u>299</u> |  |

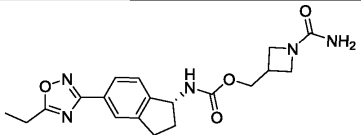
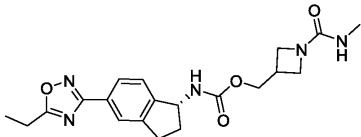
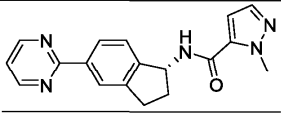
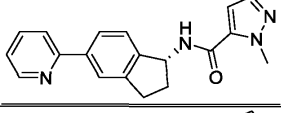
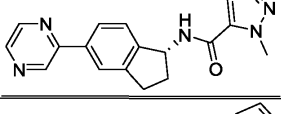
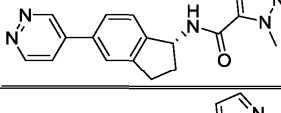
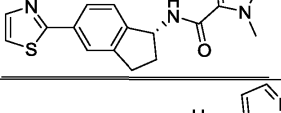
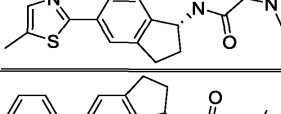
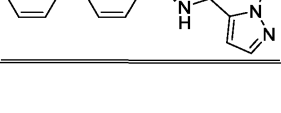
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>300</u> |    |
| <u>301</u> |    |
| <u>302</u> |    |
| <u>303</u> |    |
| <u>304</u> |    |
| <u>305</u> |    |
| <u>306</u> |    |
| <u>307</u> |    |
| <u>309</u> |   |
| <u>310</u> |  |

|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>315</u> |    |
| <u>316</u> |    |
| <u>317</u> |    |
| <u>318</u> |    |
| <u>319</u> |    |
| <u>320</u> |   |
| <u>321</u> |  |
| <u>322</u> |  |
| <u>323</u> |  |
| <u>324</u> |  |

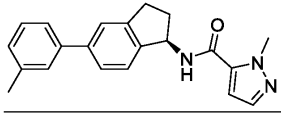
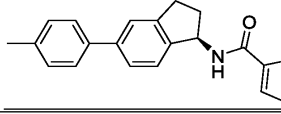
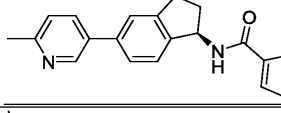
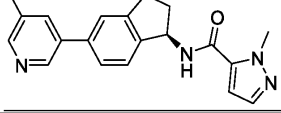
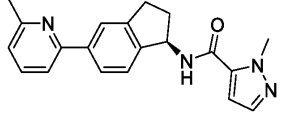
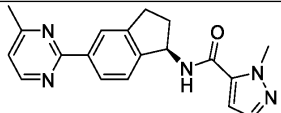
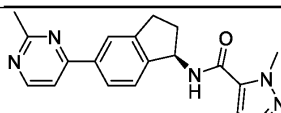
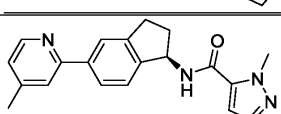
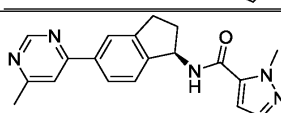
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>325</u> |    |
| <u>326</u> |    |
| <u>327</u> |    |
| <u>328</u> |    |
| <u>329</u> |    |
| <u>330</u> |    |
| <u>331</u> |    |
| <u>332</u> |   |
| <u>333</u> |  |
| <u>334</u> |  |

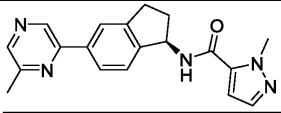
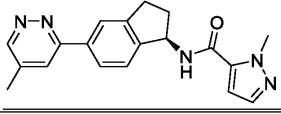
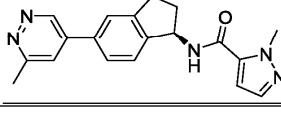
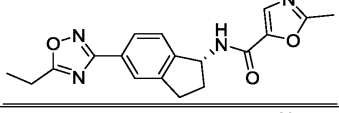
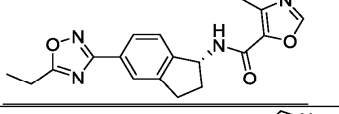
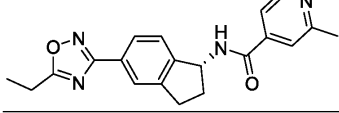
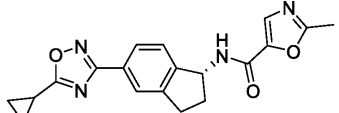
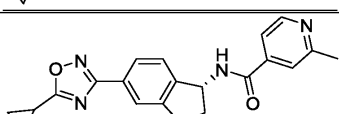
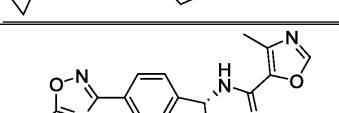
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>335</u> |    |
| <u>336</u> |    |
| <u>337</u> |    |
| <u>338</u> |    |
| <u>345</u> |    |
| <u>350</u> |    |
| <u>351</u> |    |
| <u>352</u> |  |
| <u>353</u> |  |

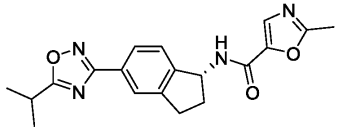
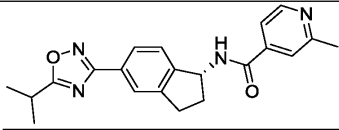
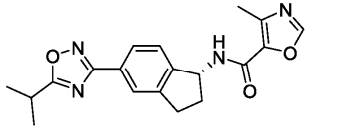
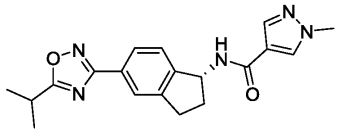
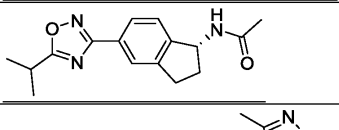
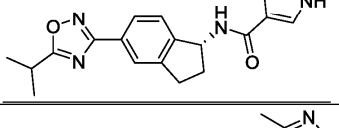
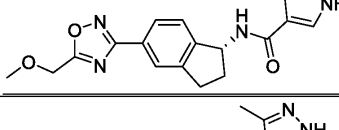
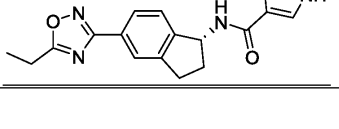
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>354</u> |    |
| <u>355</u> |    |
| <u>356</u> |    |
| <u>357</u> |    |
| <u>358</u> |    |
| <u>359</u> |    |
| <u>360</u> |   |
| <u>361</u> |  |

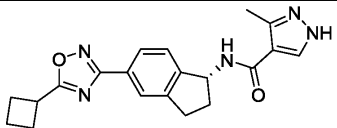
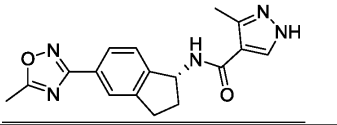
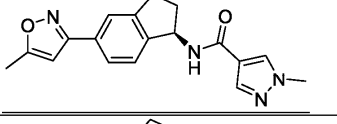
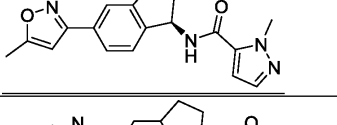
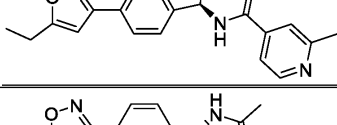
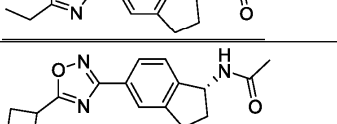
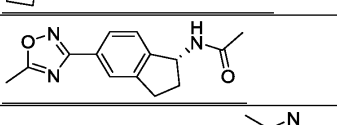
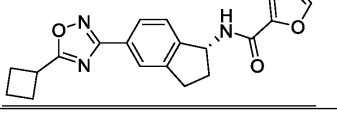
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>362</u> |   |
| <u>363</u> |   |
| <u>366</u> |    |
| <u>367</u> |    |
| <u>368</u> |    |
| <u>369</u> |    |
| <u>370</u> |   |
| <u>371</u> |  |
| <u>372</u> |  |

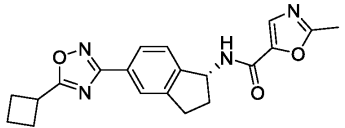
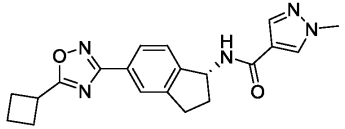
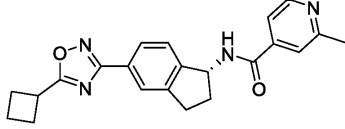
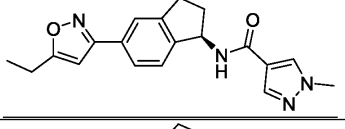
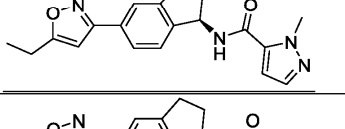
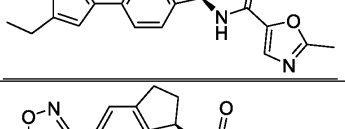
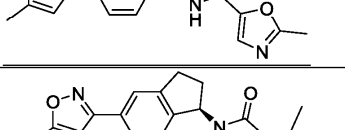
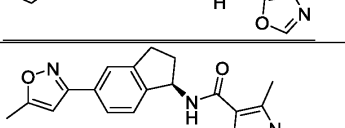
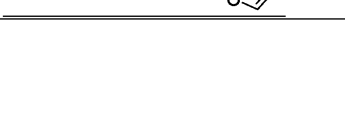


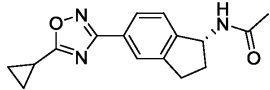
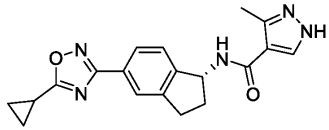
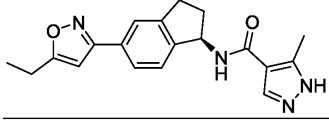
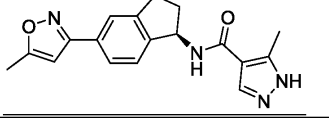
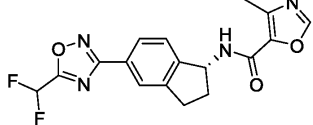
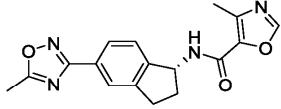
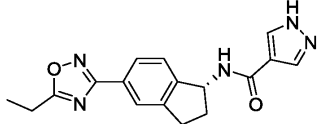
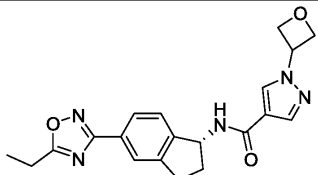
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>373</u> |    |
| <u>374</u> |    |
| <u>375</u> |    |
| <u>376</u> |    |
| <u>377</u> |    |
| <u>378</u> |    |
| <u>379</u> |   |
| <u>380</u> |  |
| <u>381</u> |  |

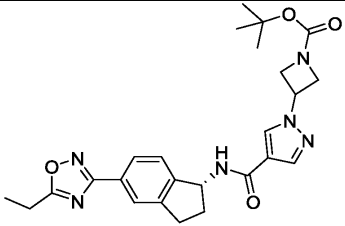
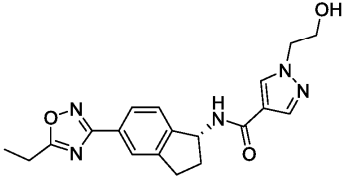
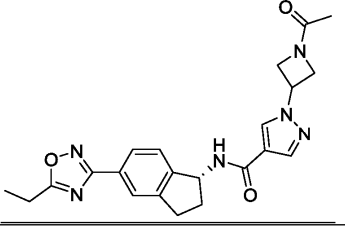
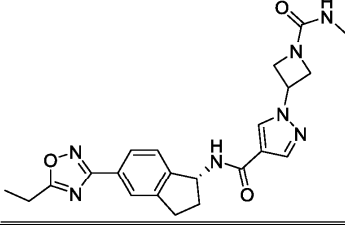
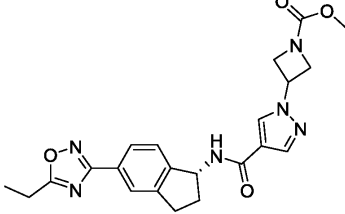
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>382</u> |    |
| <u>383</u> |    |
| <u>384</u> |    |
| <u>385</u> |    |
| <u>386</u> |    |
| <u>387</u> |    |
| <u>388</u> |   |
| <u>389</u> |  |
| <u>390</u> |  |

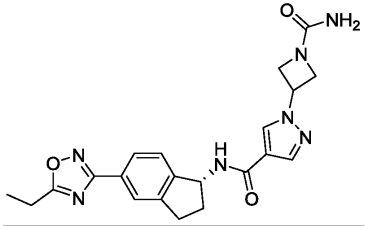
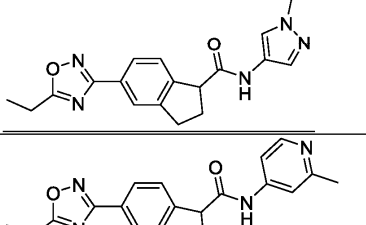
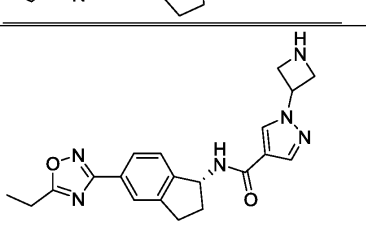
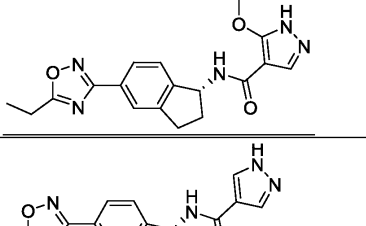
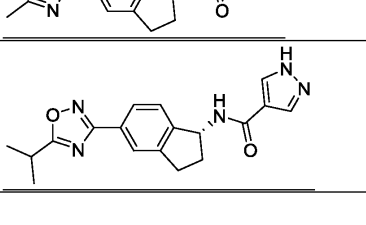
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>391</u> |    |
| <u>392</u> |    |
| <u>393</u> |    |
| <u>394</u> |    |
| <u>395</u> |    |
| <u>396</u> |    |
| <u>397</u> |  |
| <u>398</u> |  |

|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>399</u> |    |
| <u>400</u> |    |
| <u>402</u> |    |
| <u>403</u> |    |
| <u>404</u> |    |
| <u>405</u> |    |
| <u>406</u> |  |
| <u>407</u> |  |
| <u>409</u> |  |

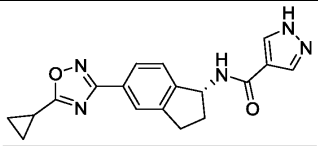
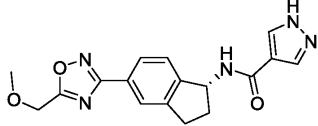
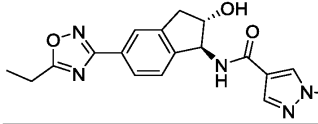
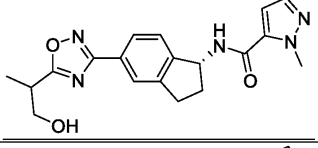
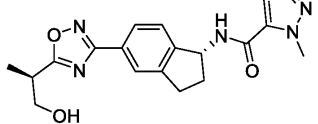
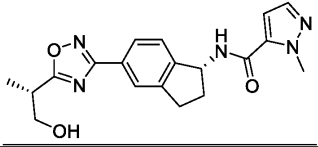
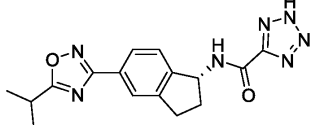
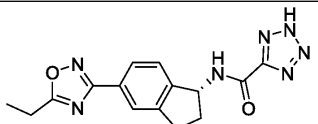
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>410</u> |    |
| <u>411</u> |    |
| <u>412</u> |    |
| <u>413</u> |    |
| <u>414</u> |    |
| <u>415</u> |   |
| <u>416</u> |  |
| <u>417</u> |  |
| <u>418</u> |  |

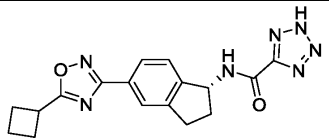
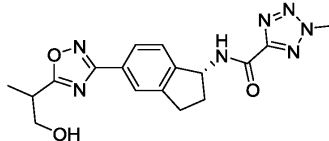
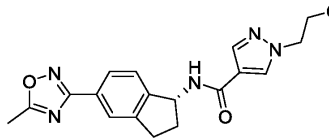
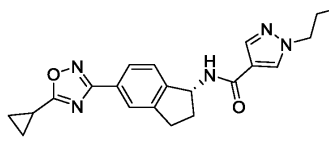
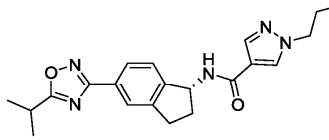
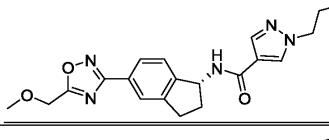
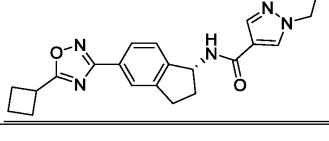
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>419</u> |    |
| <u>420</u> |    |
| <u>431</u> |    |
| <u>432</u> |    |
| <u>448</u> |    |
| <u>449</u> |    |
| <u>469</u> |   |
| <u>470</u> |  |

|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>471</u> |    |
| <u>474</u> |    |
| <u>477</u> |    |
| <u>479</u> |   |
| <u>480</u> |  |

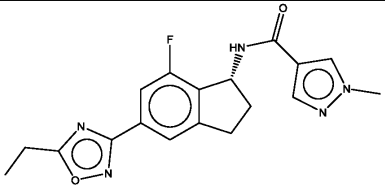
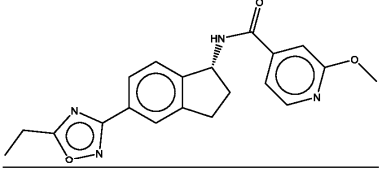
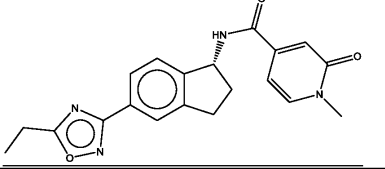
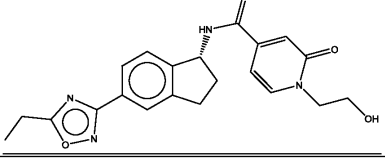
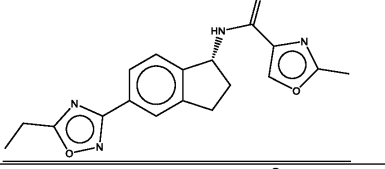
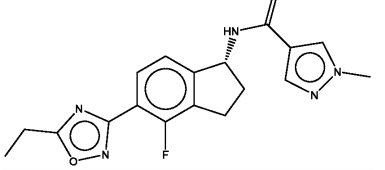
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>481</u> |    |
| <u>482</u> |    |
| <u>483</u> |    |
| <u>484</u> |   |
| <u>486</u> |  |
| <u>487</u> |  |
| <u>488</u> |  |

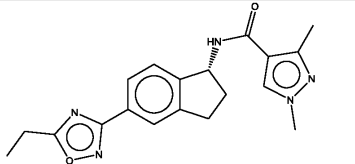
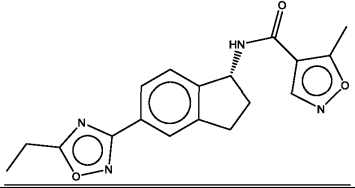
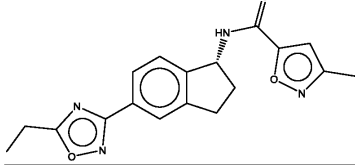
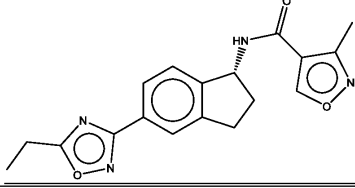
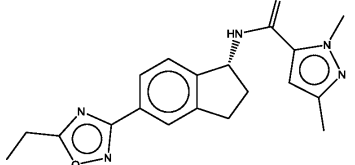
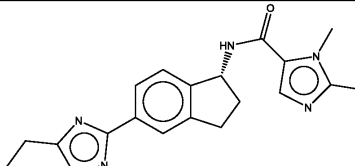


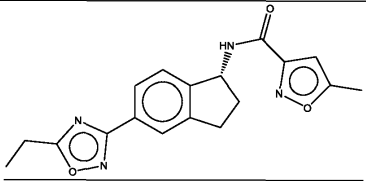
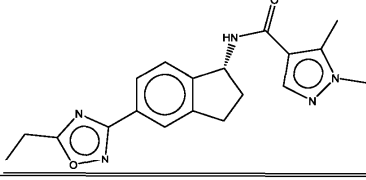
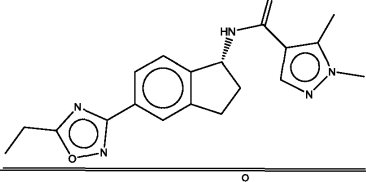
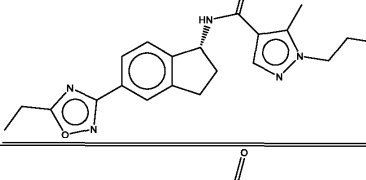
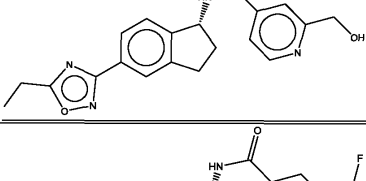
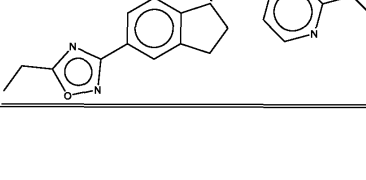
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>489</u> |    |
| <u>490</u> |    |
| <u>495</u> |    |
| <u>496</u> |    |
| <u>497</u> |    |
| <u>498</u> |   |
| <u>499</u> |  |
| <u>502</u> |  |

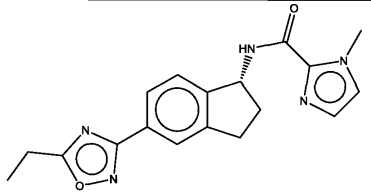
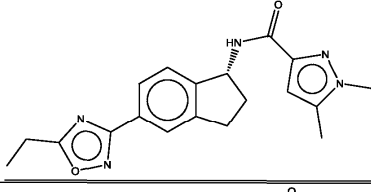
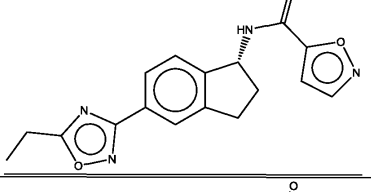
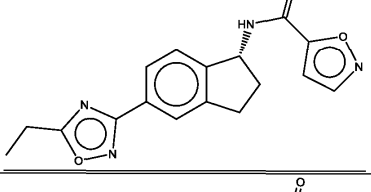
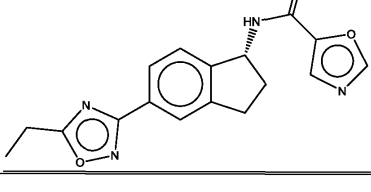
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>505</u> |    |
| <u>518</u> |    |
| <u>520</u> |    |
| <u>521</u> |    |
| <u>522</u> |    |
| <u>523</u> |   |
| <u>524</u> |  |

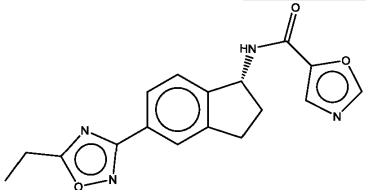
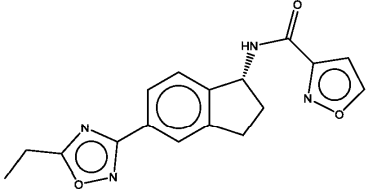
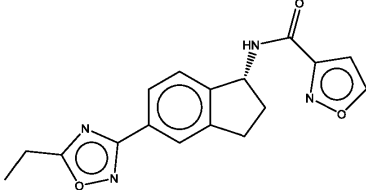
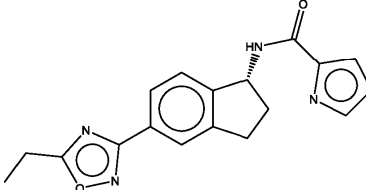
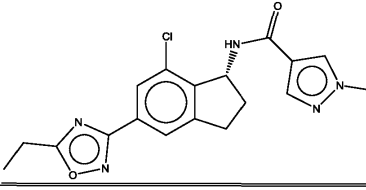
|            |  |
|------------|--|
| <u>528</u> |  |
| <u>533</u> |  |
| <u>543</u> |  |
| <u>546</u> |  |
| <u>548</u> |  |
| <u>549</u> |  |
| <u>550</u> |  |
| <u>551</u> |  |
| <u>552</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>554</u> |    |
| <u>557</u> |    |
| <u>558</u> |    |
| <u>559</u> |    |
| <u>561</u> |   |
| <u>562</u> |  |

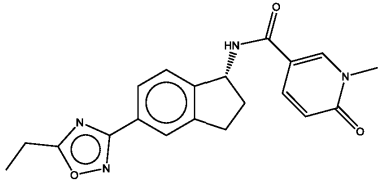
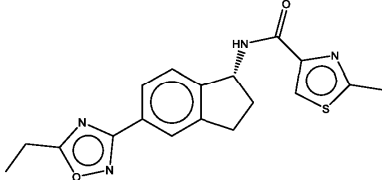
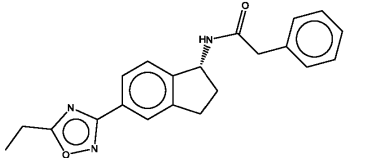
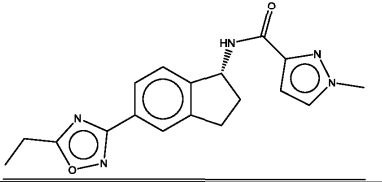
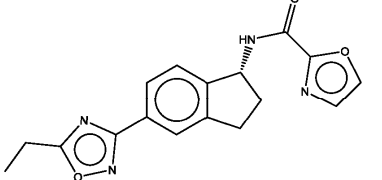
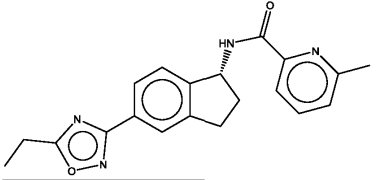
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>563</u> |    |
| <u>564</u> |    |
| <u>565</u> |    |
| <u>566</u> |    |
| <u>567</u> |   |
| <u>568</u> |  |

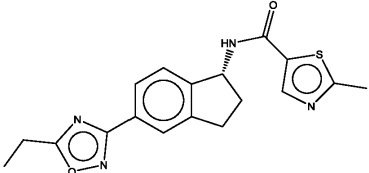
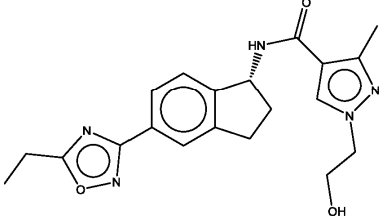
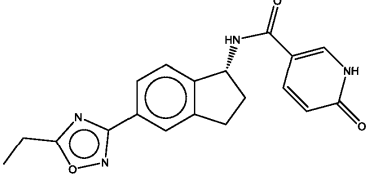
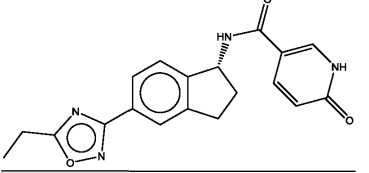
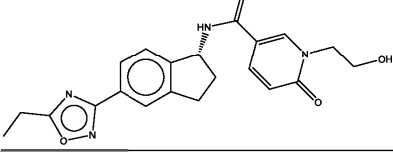
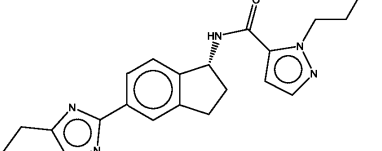
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>569</u> |    |
| <u>570</u> |    |
| <u>571</u> |    |
| <u>572</u> |    |
| <u>577</u> |   |
| <u>578</u> |  |

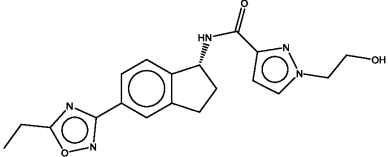
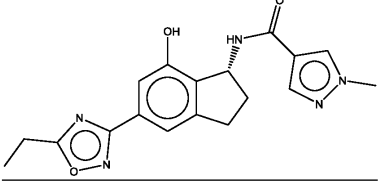
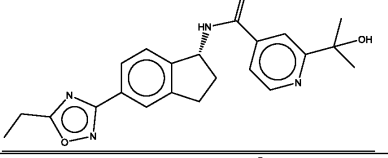
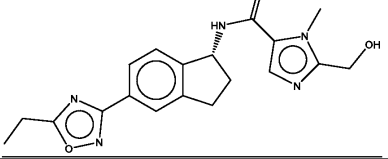
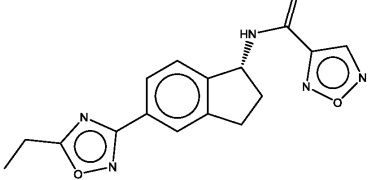
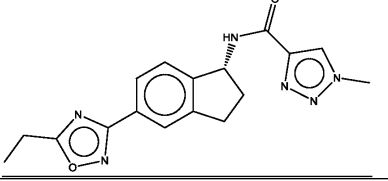
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>579</u> |    |
| <u>580</u> |    |
| <u>581</u> |    |
| <u>582</u> |    |
| <u>583</u> |  |

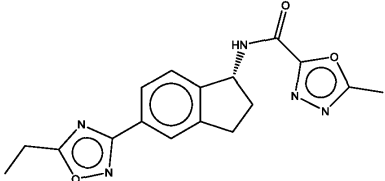
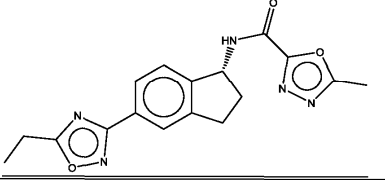
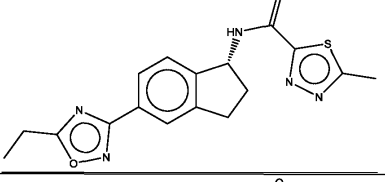
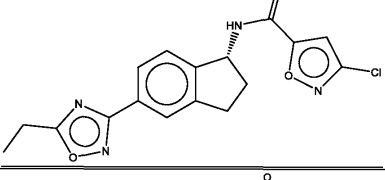
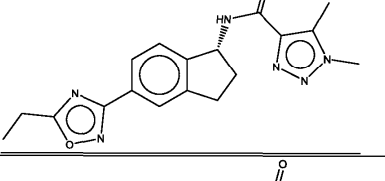
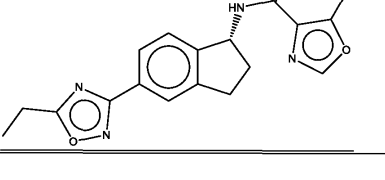
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>584</u> |    |
| <u>585</u> |    |
| <u>586</u> |    |
| <u>587</u> |    |
| <u>588</u> |  |

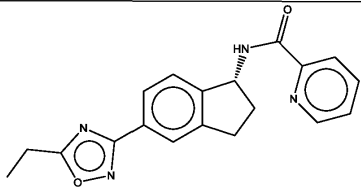
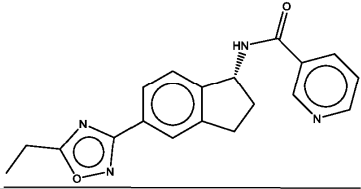
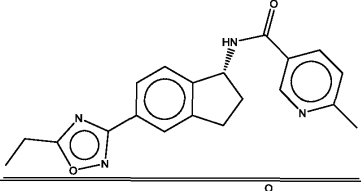
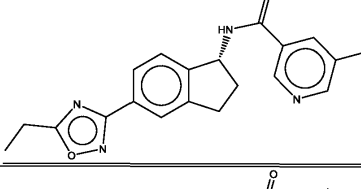
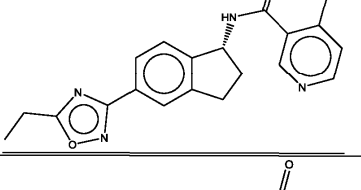
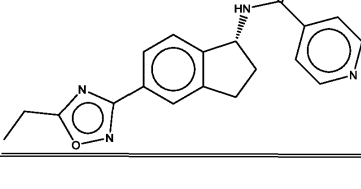


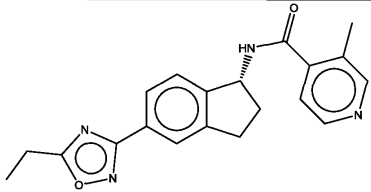
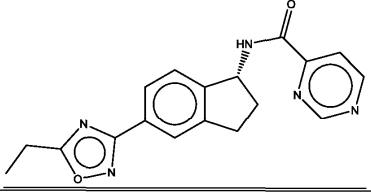
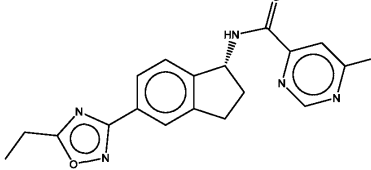
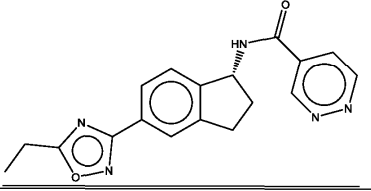
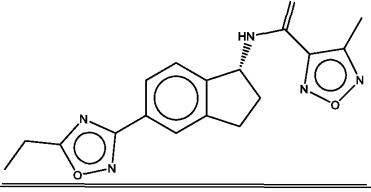
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>589</u> |    |
| <u>590</u> |    |
| <u>591</u> |    |
| <u>592</u> |    |
| <u>593</u> |   |
| <u>594</u> |  |

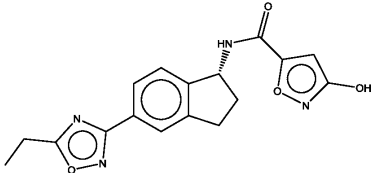
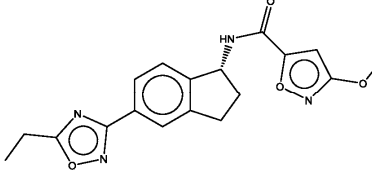
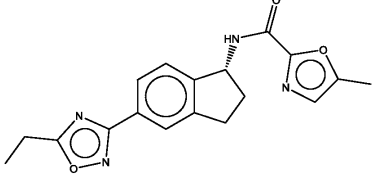
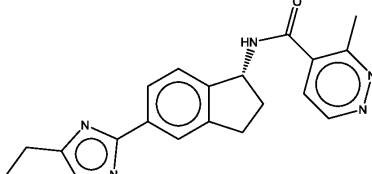
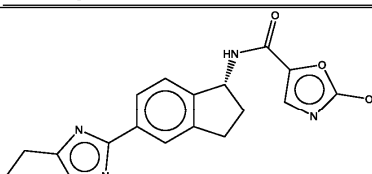
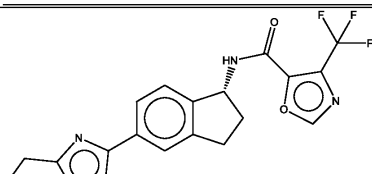
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>595</u> |    |
| <u>597</u> |    |
| <u>603</u> |    |
| <u>604</u> |    |
| <u>605</u> |   |
| <u>607</u> |  |

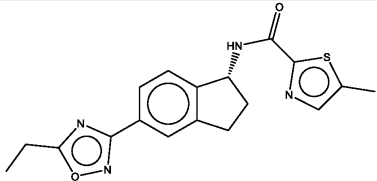
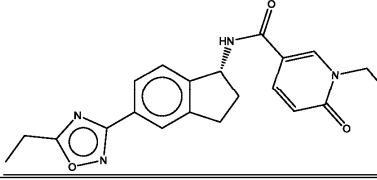
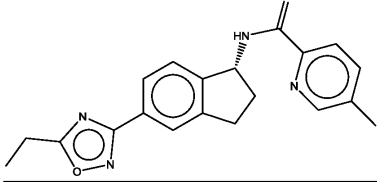
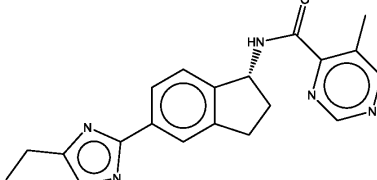
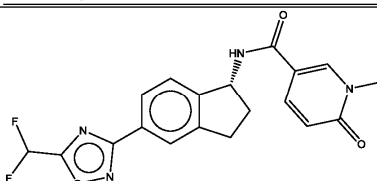
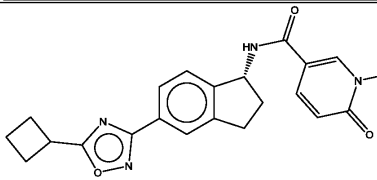
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>608</u> |    |
| <u>609</u> |    |
| <u>610</u> |    |
| <u>613</u> |    |
| <u>615</u> |   |
| <u>616</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>617</u> |    |
| <u>618</u> |    |
| <u>619</u> |    |
| <u>620</u> |    |
| <u>621</u> |   |
| <u>622</u> |  |

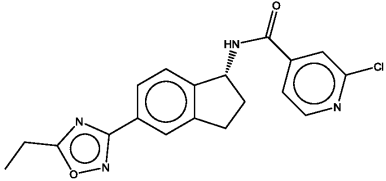
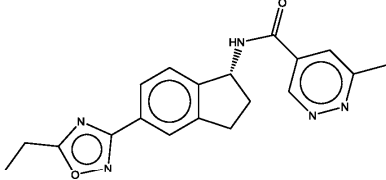
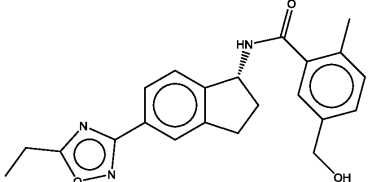
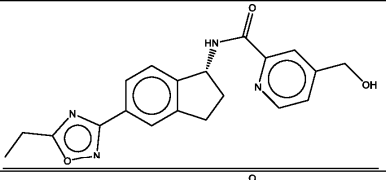
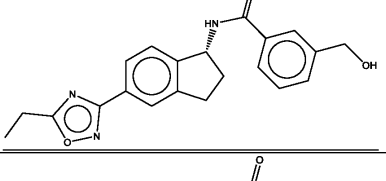
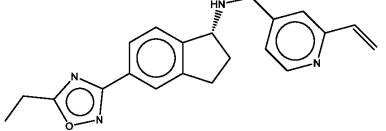
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>623</u> |    |
| <u>624</u> |    |
| <u>625</u> |    |
| <u>626</u> |    |
| <u>627</u> |   |
| <u>628</u> |  |

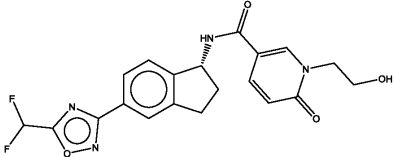
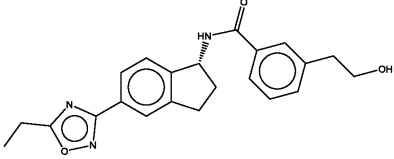
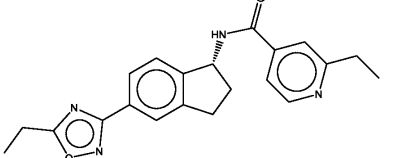
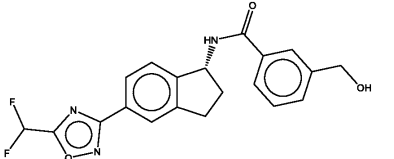
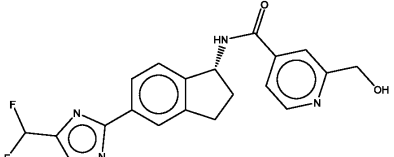
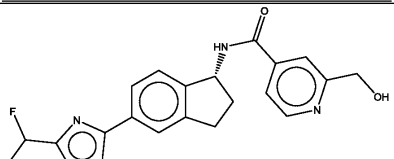
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>629</u> |   |
| <u>630</u> |   |
| <u>631</u> |   |
| <u>632</u> |   |
| <u>633</u> |  |

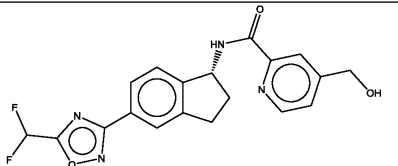
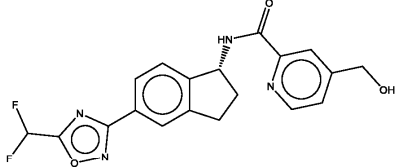
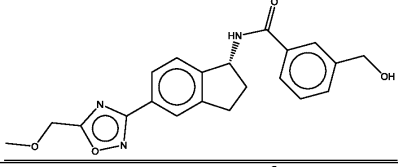
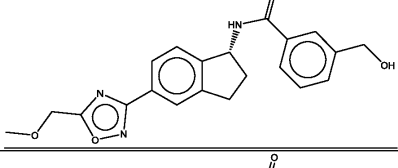
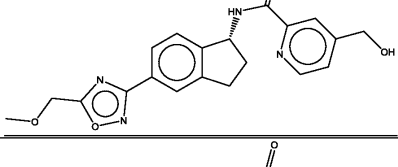
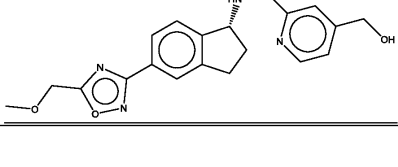
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>634</u> |    |
| <u>635</u> |    |
| <u>636</u> |    |
| <u>637</u> |    |
| <u>638</u> |   |
| <u>639</u> |  |

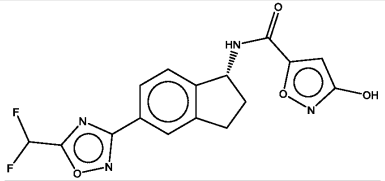
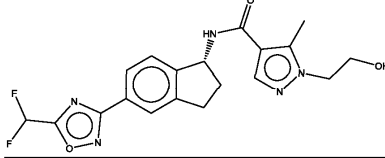
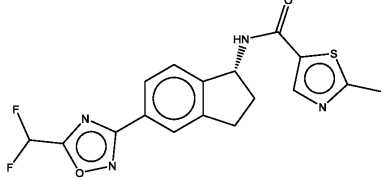
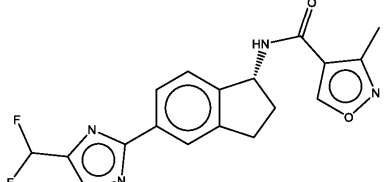
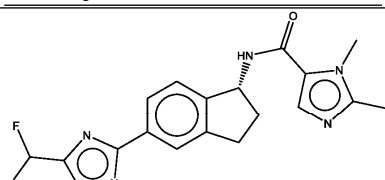
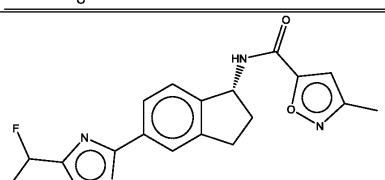
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>640</u> |    |
| <u>641</u> |    |
| <u>642</u> |    |
| <u>643</u> |    |
| <u>644</u> |   |
| <u>645</u> |  |

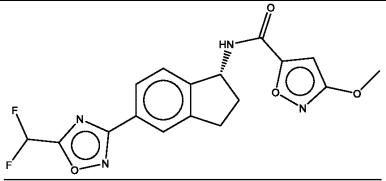
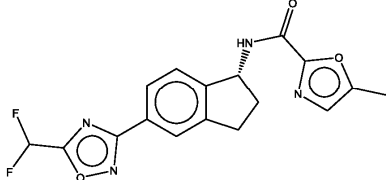
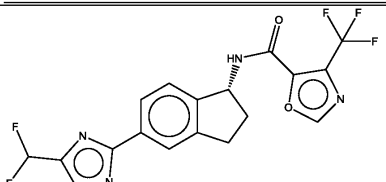
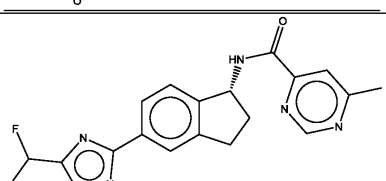
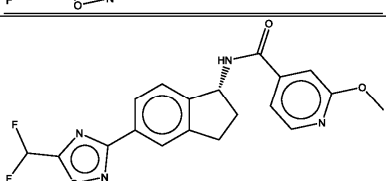
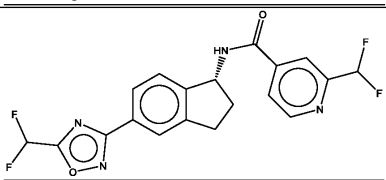


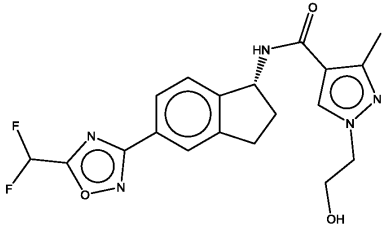
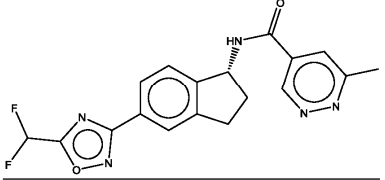
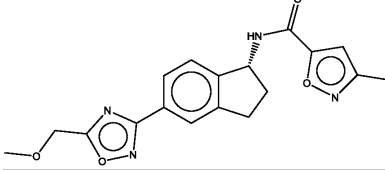
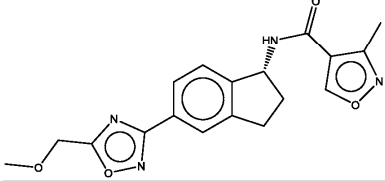
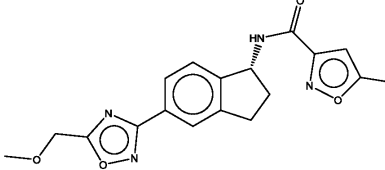
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>647</u> |    |
| <u>650</u> |    |
| <u>651</u> |    |
| <u>652</u> |    |
| <u>653</u> |   |
| <u>655</u> |  |

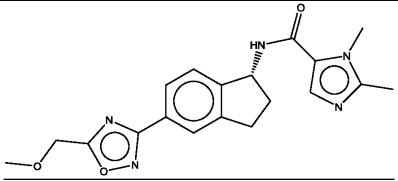
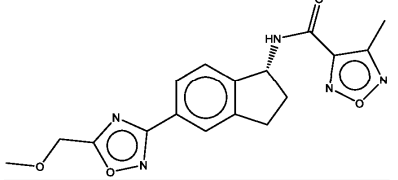
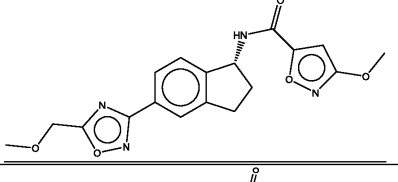
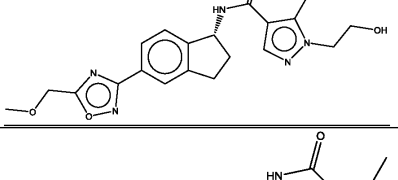
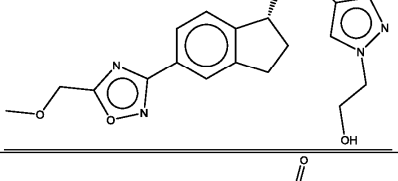
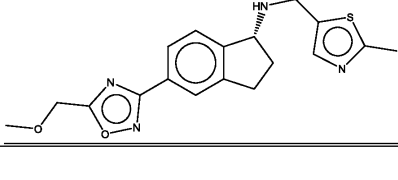
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>656</u> |    |
| <u>659</u> |    |
| <u>660</u> |    |
| <u>661</u> |    |
| <u>664</u> |   |
| <u>665</u> |  |

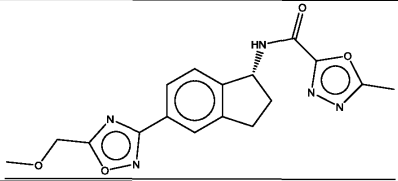
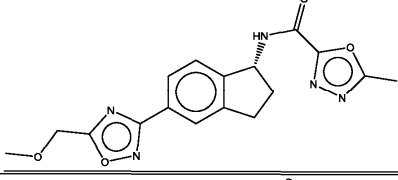
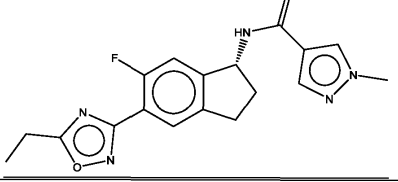
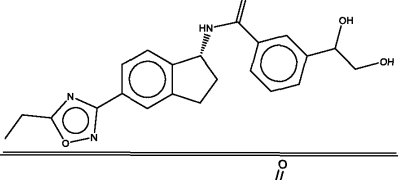
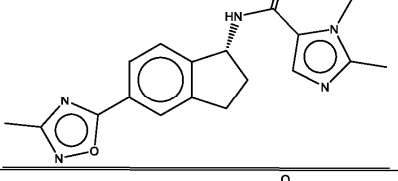
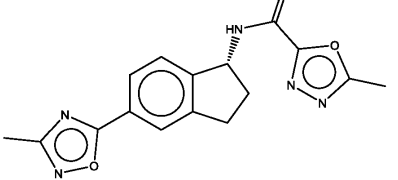
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>666</u> |    |
| <u>667</u> |    |
| <u>668</u> |    |
| <u>669</u> |    |
| <u>672</u> |   |
| <u>673</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>674</u> |    |
| <u>675</u> |    |
| <u>676</u> |    |
| <u>677</u> |    |
| <u>678</u> |   |
| <u>679</u> |  |

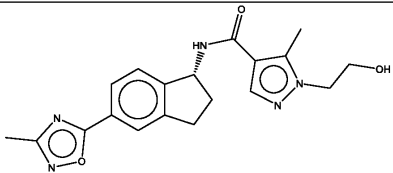
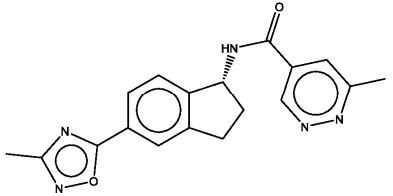
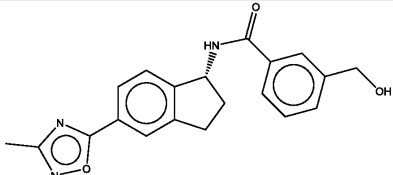
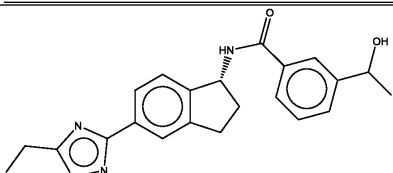
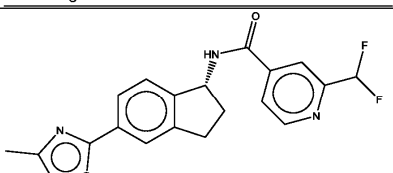
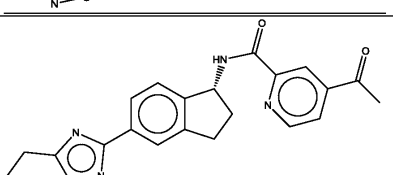
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>680</u> |    |
| <u>681</u> |    |
| <u>682</u> |    |
| <u>683</u> |    |
| <u>684</u> |   |
| <u>685</u> |  |

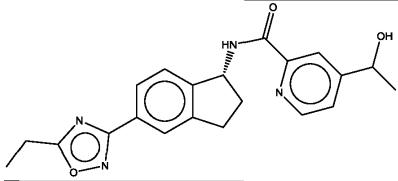
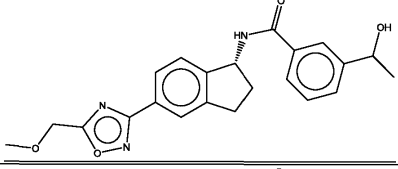
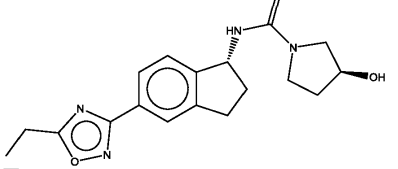
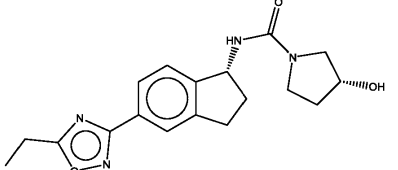
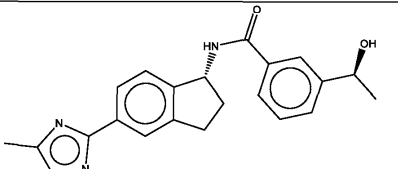
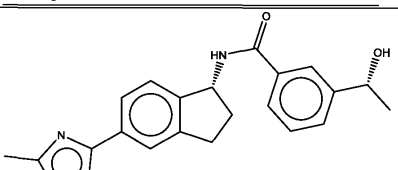
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>686</u> |   |
| <u>687</u> |   |
| <u>688</u> |   |
| <u>689</u> |   |
| <u>690</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>691</u> |    |
| <u>692</u> |    |
| <u>693</u> |    |
| <u>694</u> |    |
| <u>695</u> |   |
| <u>696</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>697</u> |    |
| <u>698</u> |    |
| <u>699</u> |    |
| <u>700</u> |    |
| <u>702</u> |   |
| <u>703</u> |  |

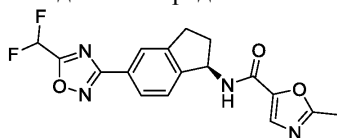


|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>704</u> |    |
| <u>705</u> |    |
| <u>706</u> |    |
| <u>715</u> |    |
| <u>716</u> |   |
| <u>720</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>721</u> |    |
| <u>722</u> |    |
| <u>723</u> |    |
| <u>724</u> |    |
| <u>725</u> |   |
| <u>726</u> |  |

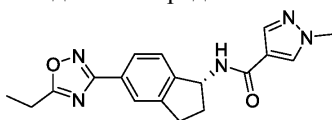
|            |  |
|------------|--|
| <u>727</u> |  |
| <u>728</u> |  |
| <u>729</u> |  |
| <u>730</u> |  |
| <u>731</u> |  |
| <u>732</u> |  |
| <u>733</u> |  |

В одном из аспектов изобретения соединение представляет собой:



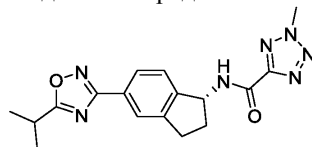
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов изобретения соединение представляет собой:



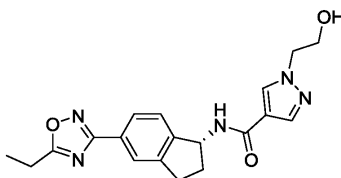
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов изобретения соединение представляет собой:



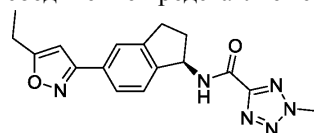
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов изобретения соединение представляет собой:



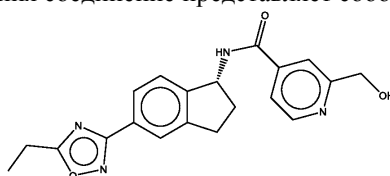
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов изобретения соединение представляет собой:



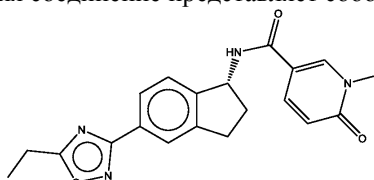
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов изобретения соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном из аспектов изобретения соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

Предложена также фармацевтическая композиция, содержащая соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Также, предложен способ лечения заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM - англ.: hypertrophic cardiomyopathy) или сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF - "heart failure with preserved ejection fraction").

В одном из воплощений изобретения заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM).

Еще в одном воплощении изобретения HCM является обструктивной, или необструктивной, или связана с мутацией в генах саркомерных и/или несаркомерных белков.

Еще в одном воплощении изобретения заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

Предлагается также способ ингибирования сердечного саркомера, включающий приведение в контакт сердечного саркомера с соединением по изобретению или его фармацевтически приемлемой солью.

#### Способы применения

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

Не ограничиваясь какой-либо теорией, считается, что соединения и фармацевтические композиции, раскрытые в данном документе, действуют путем ингибирования миозина. Это ингибирование потенциально уменьшает количество независимых головок миозина, взаимодействующих с актиновыми нитями, уменьшая степень сокращения. Снижение сокращения сердечной мышцы может быть важным для лечения заболеваний сердца, при которых чрезмерное сокращение является проблемой. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики сердечных заболеваний у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения установленных или диагностированных заболеваний сердца у

субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы профилактики заболеваний сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе.

В настоящем документе также предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания сердца у субъекта. В некоторых аспектах предложено соединение или композиция, как описано в данном документе, для применения в способе лечения организма человека или животного посредством терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в способе лечения организма человека или животного с помощью терапии. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении или профилактике заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в лечении заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в лечении установленного или диагностированного заболевания сердца. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в профилактике заболевания сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в лечении заболевания или патологического состояния, связанного с HCM. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в лечении заболевания или патологического состояния, связанного с вторичным утолщением стенки левого желудочка. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в ослаблении симптома, связанного с заболеванием сердца. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в снижении риска симптомов, связанных с заболеванием сердца. В других вариантах осуществления в настоящем документе предложены соединения по изобретению, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка, облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, затруднением кровотока левого желудочка, гипертрофией сердца, небольшим объемом сердечного удара, нарушением расслабления левого желудочка, высоким давлением наполнения левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. В определенных вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению, для применения при лечении заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в лечении мышечной дистрофии. В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в лечении болезни накопления гликогена. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в модуляции сердечного саркомера, например для ингибирования сердечного саркомера. В других вариантах осуществления изобретения в данном документе предложены соединения по изобретению для применения в потенцировании сердечного миозина.

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

гии.

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения в данном документе представлены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с HCM, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь Фабри, болезнь Данона, митохондриальную кардиомиопатию или синдром Нунан.

В настоящем документе также предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с HCM.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с вторичным утолщением стенки левого желудочка, у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание представляет со-

бой гипертонию, пороки сердца (аортальный стеноз, регургитация митрального клапана), метаболические синдромы (диабет, ожирение), терминальную стадию почечной недостаточности, склеродермию, апноэ во сне, амилоидоз, болезнь Фабри, болезнь Фридрейха, атаксию Фридрейха, болезнь Данона, синдром Нунан и болезнь Помпе.

В настоящем документе также предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с вторичным утолщением стенки левого желудочка.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы ослабления симптомов, связанных с заболеванием сердца, у субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, причем симптом выбирают из одного или более из плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, ненормального давления в левом предсердии (например, аномально высокое давление левого предсердия), пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, повышенного давления левого предсердия и давления заклинивания в капиллярах легочной артерии, повышенного диастолического давления левого желудочка, обморока, желудочковой релаксации во время диастолы, фиброза желудочка, гипертрофии левого желудочка, массы левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка, непроходимости средней полости левого желудочка, увеличения систолического переднего движения митрального клапана, обструкции оттока из левого желудочка, боли в груди, одышки при нагрузке, предобморока, аномальной нагрузки и усталости.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы понижения риска симптома, связанного с заболеванием сердца, у субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению, причем симптом выбирают из одного или более из внезапной сердечной смерти, плохой или пониженной эластичности сердца, плохого или пониженного диастолического расслабления левого желудочка, ненормального давления в левом предсердии (например, аномально высокое давление левого предсердия), пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, повышенного давления левого предсердия и давления заклинивания в капиллярах легочной артерии, повышенного диастолического давления левого желудочка, обморока, желудочковой релаксации во время диастолы, фиброза желудочка, гипертрофии левого желудочка, массы левого желудочка, увеличения толщины стенки левого желудочка, непроходимости средней полости левого желудочка, увеличения систолического переднего движения митрального клапана, обструкции оттока из левого желудочка, боли в груди, одышки при нагрузке, предобморока, аномальной нагрузки и усталости.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка, облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, затруднением кровотока из левого желудочка, гипертрофией сердца, небольшим объемом сердечного удара, нарушением расслабления левого желудочка, высоким давлением наполнения левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению.

В настоящем документе также предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или патологического состояния, связанного с малой полостью левого желудочка и облитерацией полости, гипердинамическим сокращением левого желудочка, ишемией миокарда или фиброзом сердца.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения мышечной дистрофии у индивидуума или субъекта (например, мышечная дистрофия Дюшенна), включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению. В настоящем документе также предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения мышечных дистрофий (например, мышечная дистрофия Дюшенна).

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы лечения или профилактики болезни накопления гликогена у индивидуума или субъекта, включающие введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению. В настоящем документе также предложено применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения болезни накопления гликогена.

Также предложены способы модуляции сердечного саркомера у индивидуума или субъекта, причем этот способ включает введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения предложены способы ингибирования саркомера сердца, включающие приведение в контакт саркомера сердца по меньшей мере с одним химическим ве-

ществом, как описано в данном документе, таким как соединение по изобретению. Кроме того, в данном документе предложено применение по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение по изобретению при изготовлении лекарственного средства для ингибирования сердечного саркомера человека или субъекта.

Также предложены способы потенцирования сердечного миозина у индивидуума или субъекта, причем этот способ включает введение индивидууму или субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение по изобретению. Кроме того, в данном документе предложено применение по меньшей мере одного химического вещества, как описано в данном документе, такого как соединение по изобретению при изготовлении лекарственного средства для усиления сердечного миозина у индивидуума или субъекта.

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение уменьшает сократительную способность кардиомиоцита. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижает сократительную способность кардиомиоцита более чем на 40%, например, более 45, 50, 60, 70, 80 или 90%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижало сократимость кардиомиоцитов на 40-90%, например 40-80%, 40-70%, 50-90%, 50-80% или 50-70%. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение существенно не изменяет переходные процессы кальция в кардиомиоците. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение снижает активность АТФазы в кардиомиоците. Способы измерения сократимости, АТФазной активности и переходных процессов с кальцием известны в данной области, например, по меткам кальция, электрофизиологическим записям и микроскопическим изображениям. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение не оказывает значительного ингибирования или индукции белка цитохрома P450 (CYP).

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

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

В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект снизил физическую нагрузку до лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения физическая нагрузка субъекта увеличивается более чем на 5%, например, более чем на 8, 10, 12, 15, 20 или 30% после лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения физическая нагрузка измеряется с помощью кардиопульмональных тестов с физической нагрузкой (CPET). CPET измеряет изменения в потреблении кислорода ( $\text{VO}_2$  макс). Методы измерения CPET и  $\text{VO}_2$  макс, хорошо известны в технике (Malhotra et al., JACC: Heart Failure, 2016, 4(8): 607-616; Guazzi et al., J Amer College Cardiol, 2017, 70 (13): 1618-1636; Rowin et al., JACC: Cardiovasc Imaging, 2017, 10(11): 1374-1386). В некоторых вариантах осуществления изобретения  $\text{VO}_2$  макс, улучшается более чем на 1 мл/кг/м<sup>2</sup>, например, более чем 1,2, 1,4, 1,5, 1,7, 2, 2,2, 2,5, 3, 3,2 или 3,5 мл/кг/м<sup>2</sup> после лечения.

В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация II, III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация III или IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения у субъекта имеется функциональная классификация IV Нью-Йоркской кар-



диологической ассоциации (NYHA) до начала лечения. В некоторых вариантах осуществления изобретения субъект остается в том же функциональном классе NYHA или имеет пониженный функциональный класс NYHA после лечения.

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

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

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

### Дозировки

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

Суточная доза представляет собой общее количество, вводимое за день. Суточная доза может вводиться, но не ограничивается этим, каждый день, через день, каждую неделю, каждые 2 недели, каждый месяц или с различным интервалом. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в течение периода от одного дня до жизни субъекта. В некоторых вариантах реализации изобретения суточную дозу вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в виде нескольких разделенных доз, например, в 2, 3 или 4 разделенных дозах. В некоторых вариантах осуществления изобретения суточную дозу вводят в 2 разделенных дозах.

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

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

Соединения, раскрытые и/или описанные в данном документе, можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более обычными фармацевтическими носителями или эксципиентами (например, маннитом, лактозой, крахмалом, стеаратом магния, сахаринатом натрия, тальком, целлюлозой, кроскармеллозой натрия, глюкозой, желатином, сахарозой, карбонатом магния). При желании фармацевтическая композиция может также содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, солюбилизирующие агенты, pH-буферные агенты и тому подобное (например, ацетат натрия, цитрат натрия, производные циклодекстрина, сорбитаномонолаурат, ацетат триэтаноламина, олеат триэтаноламина). Обычно, в зависимости от предполагаемого

способа введения, фармацевтическая композиция будет содержать от около 0,005 до 95% или от около 0,5 до 50% по массе соединения, раскрытого и/или описанного в данном документе. Фактические способы приготовления таких дозированных форм известны или будут очевидны для специалистов в данной области; например, см. Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Истон, Пенсильвания.

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

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

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

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

### **Наборы**

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

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

### **Комбинации**

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

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или более другими терапиями для лечения заболеваний сердца, таких как НСМ или HFpEF. В некоторых вариантах осуществления изобретения один или более способов лечения включают способы лечения, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА),  $\beta$ -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона, или нейрональные ингибиторы эндопептидазы). В некоторых вариантах осуществления изобретения одна или более терапий включают в себя терапию, которая улучшает сердечную функцию путем стимуляции сократимости сердца (например, положительные инотропные агенты, такие как  $\beta$ -

адренергический агонист добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон). В других вариантах осуществления одна или более терапий включают в себя терапию, которая уменьшает преднагрузку сердца (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилаторы любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые в данном документе, могут быть объединены с одним или более другими терапиями для лечения НСМ или HFpEF. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения и/композиции могут быть объединены с  $\beta$ -блокатором, верапамилом и/или дизопирамидом.

### Общие синтетические методы

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

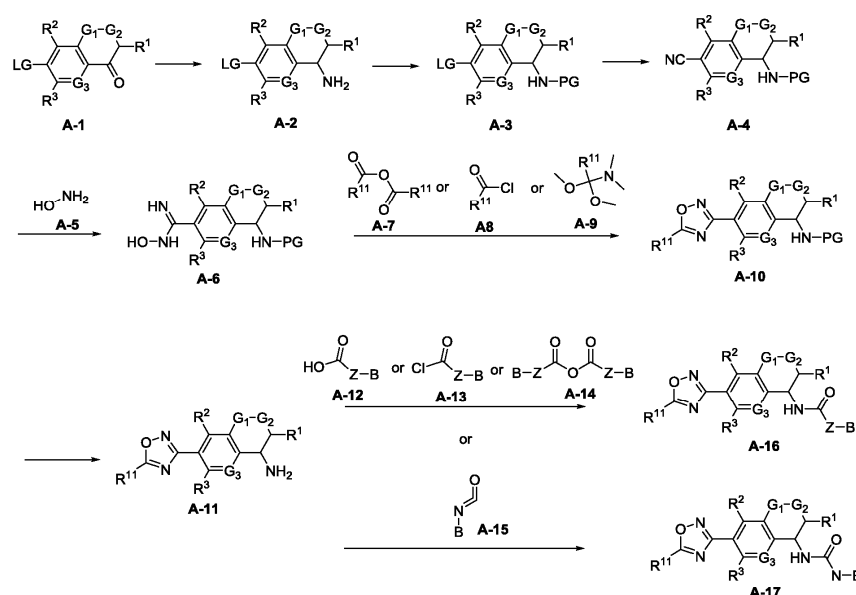
Там, где желательно получить конкретный энантиомер соединения, это можно осуществить из соответствующей смеси энантиомеров, используя любую подходящую обычную методику для отделения или разделения энантиомеров. Так, например, диастереомерные производные могут быть получены реакцией смеси энантиомеров,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

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

Общие способы получения соединений, описанных в данном документе, изображены ниже в качестве примеров способов. Группы переменных в схемах, предложенных в данном документе, определены как для формулы (I) или любой ее вариации. Другие соединения, описанные в данном документе, могут быть получены аналогичными способами.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой A.

### Схема A

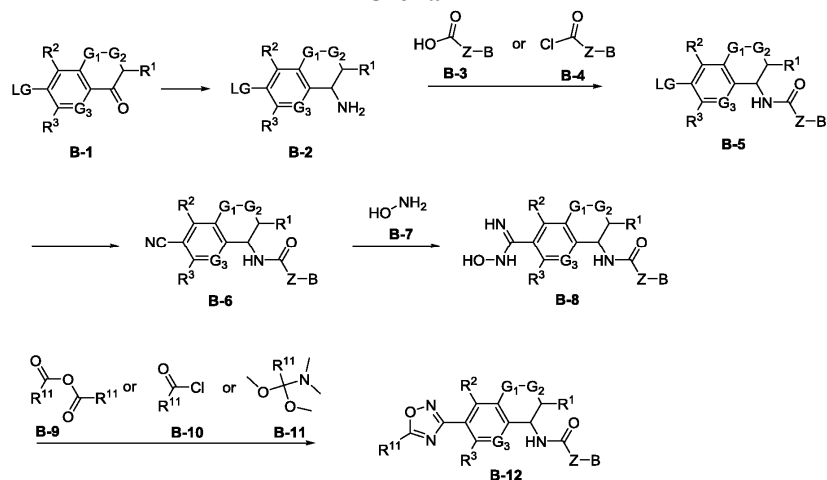


где G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>11</sup>, Z и В являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее

вариации, подробно описанных в данном документе, LG представляет собой уходящую группу и PG представляет собой защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой В.

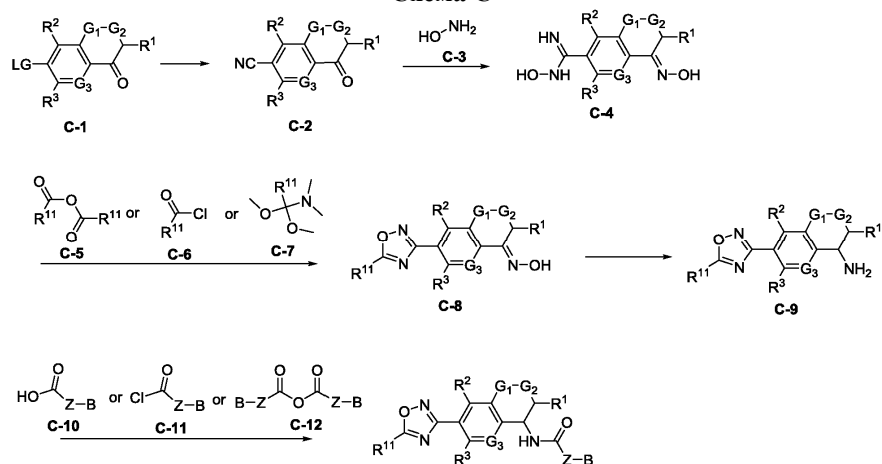
#### Схема В



где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$ ,  $Z$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, и LG представляет собой уходящую группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой С.

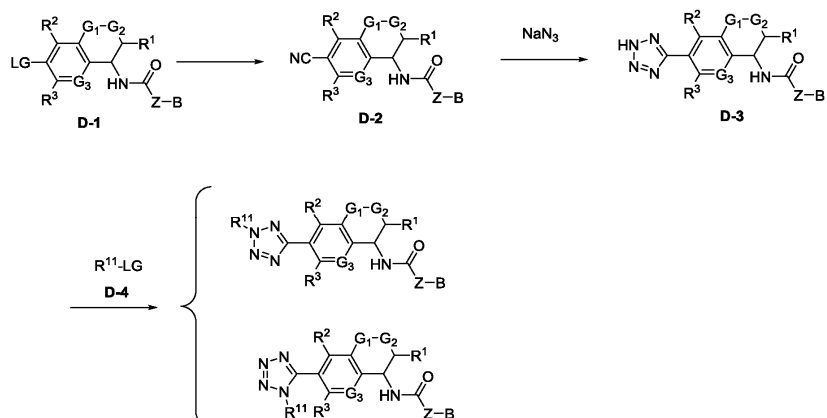
#### Схема С



где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$ ,  $Z$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, и LG представляет собой уходящую группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой D.

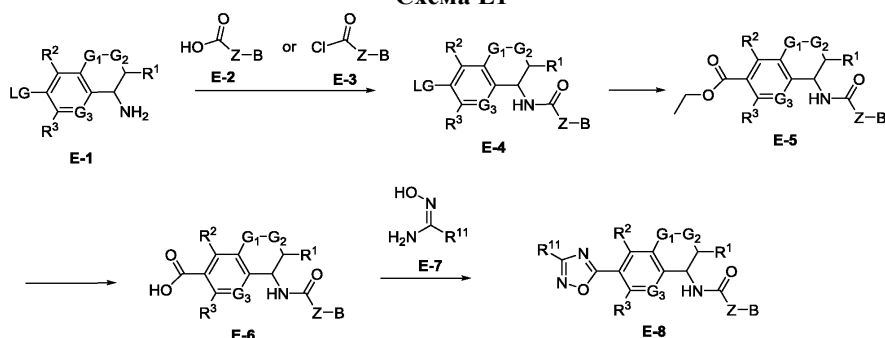
#### Схема D



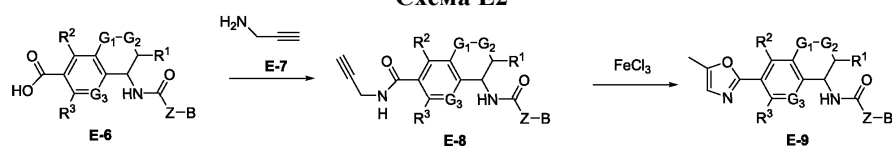
где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$ ,  $Z$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, и LG представляет собой уходящую группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии с любой из схем E1, E2, E3 и E4.

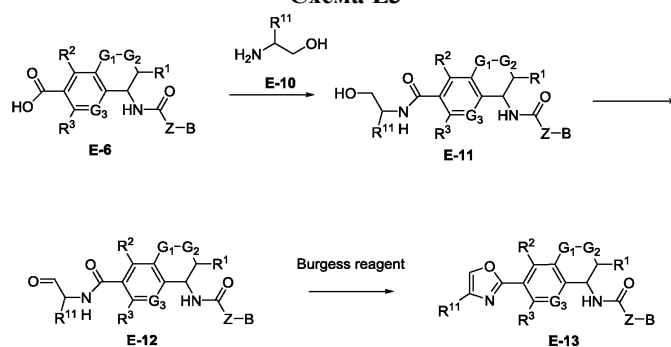
### Схема E1



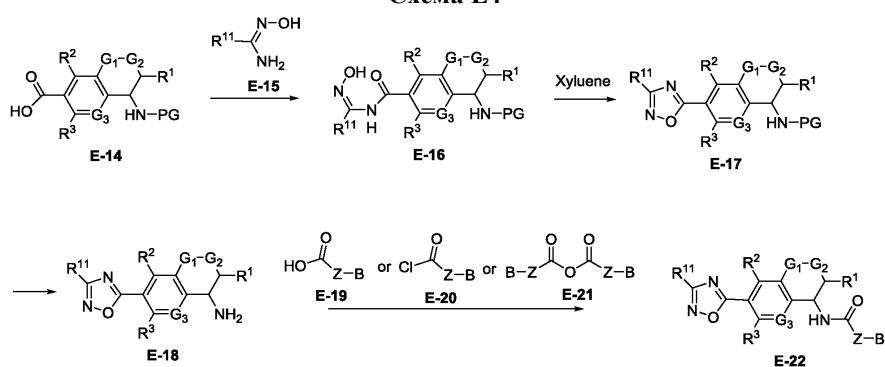
### Схема E2



### Схема E3



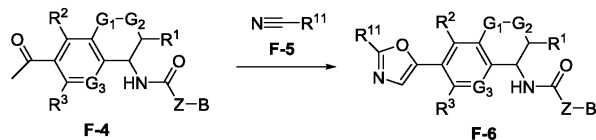
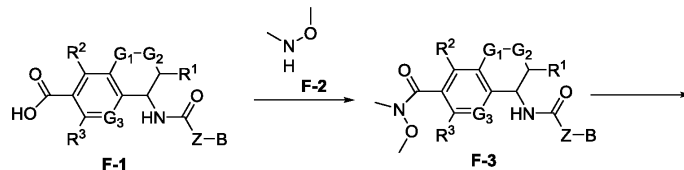
### Схема E4



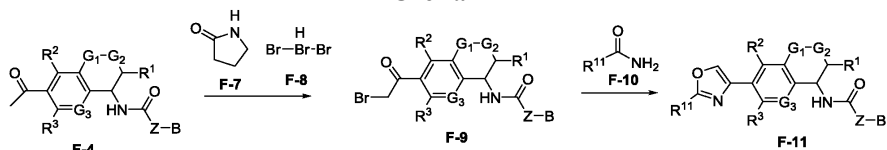
где G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>11</sup>, Z и В являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, LG представляет собой уходящую группу и PG представляет собой защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, предложенные в данном документе, могут быть синтезированы в соответствии с любой из схем F1, F2 и F3.

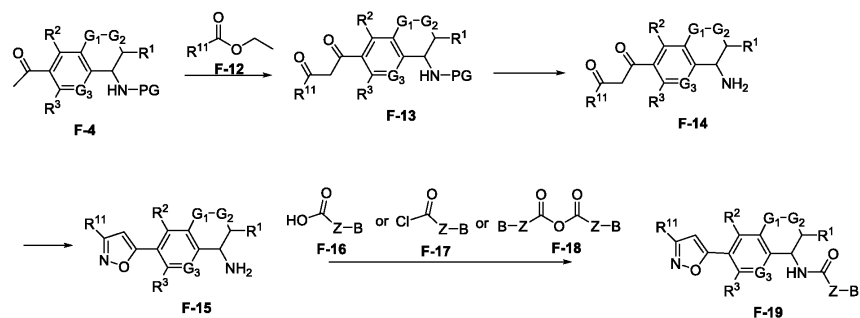
## Схема F1



## Схема F2



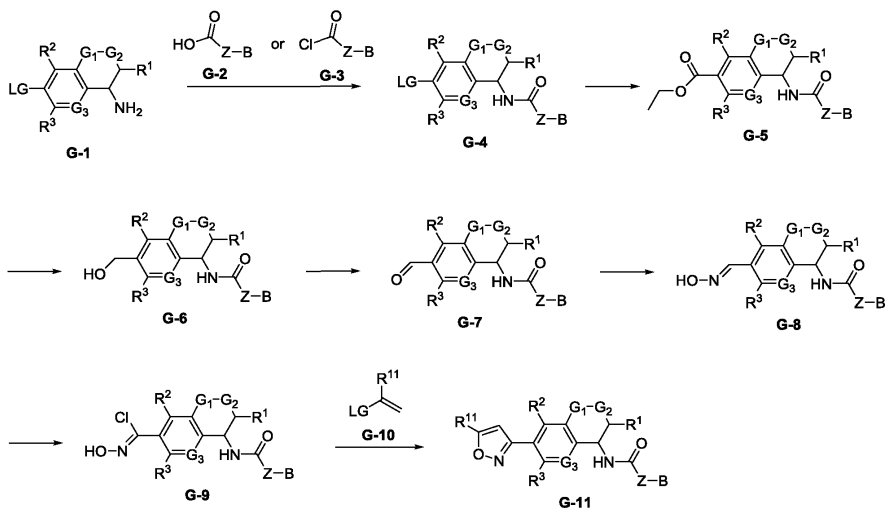
## Схема F3



где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$ ,  $Z$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, и PG представляет собой защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой G.

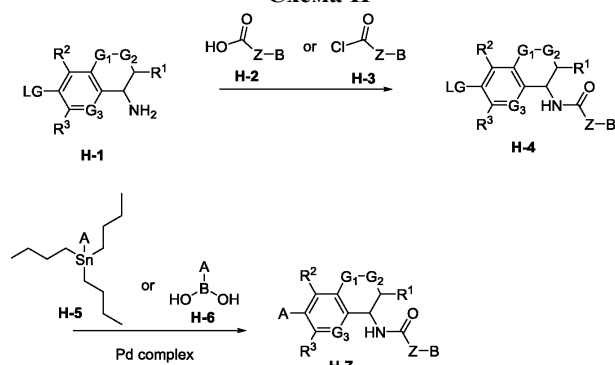
## Схема G



где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^{11}$ ,  $Z$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, и LG представляет собой уходящую группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой H.

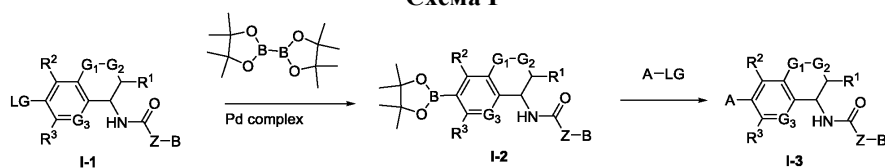
## Схема Н



где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $A$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, и  $LG$  представляет собой уходящую группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой I.

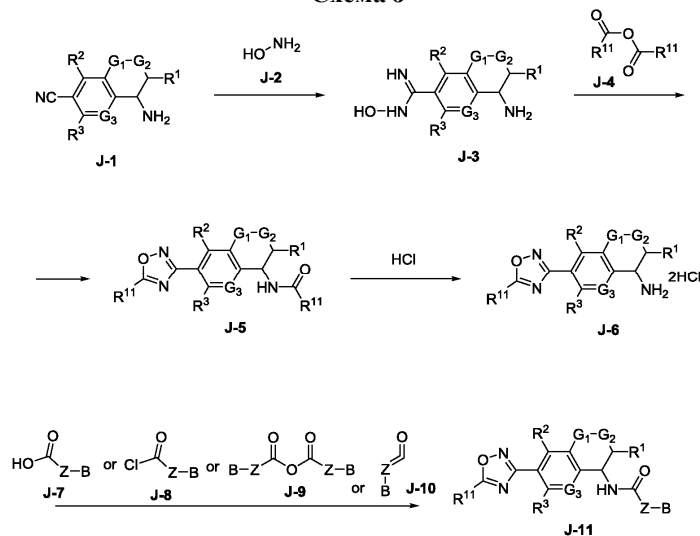
## Схема I



где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $A$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, и  $LG$  представляет собой уходящую группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой J.

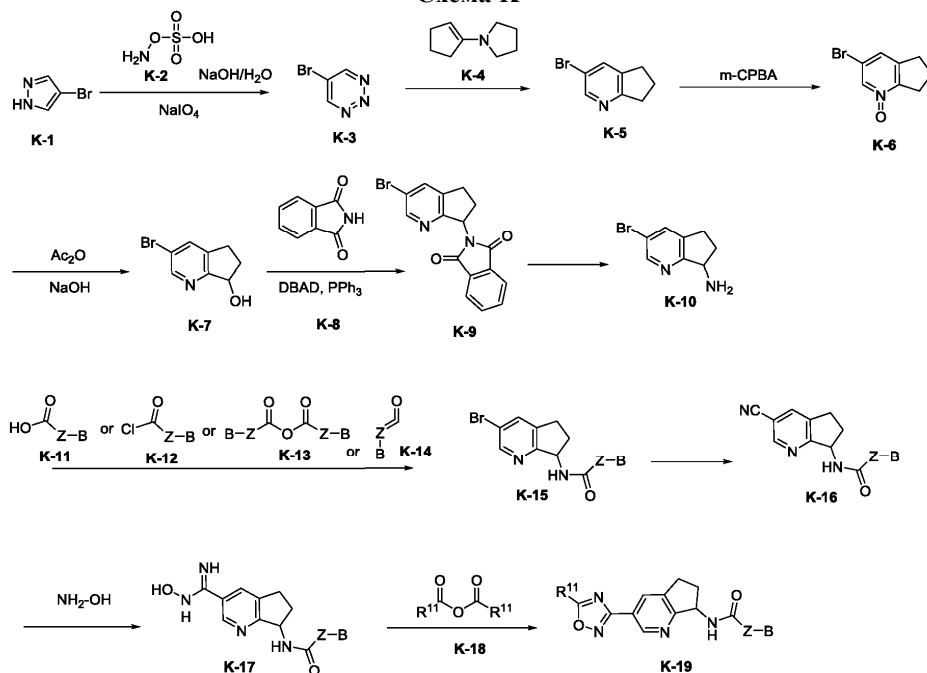
## Схема J



где  $G_1$ ,  $G_2$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $B$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой K.

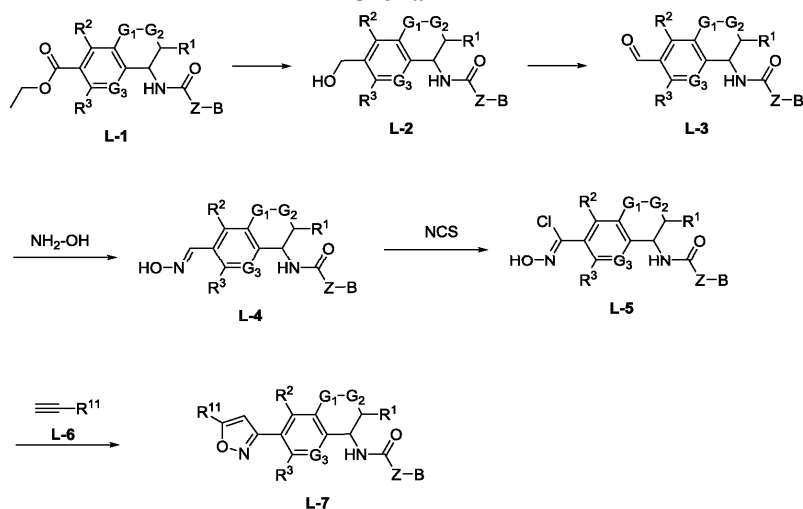
## Схема К



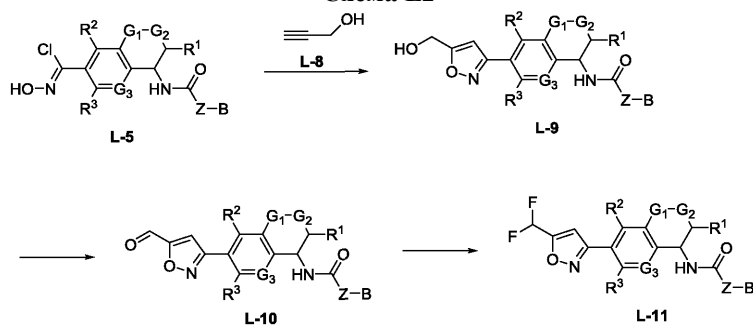
где Z, B и R<sup>11</sup> являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемами L1 и L2.

## Схема L1



## Схема L2

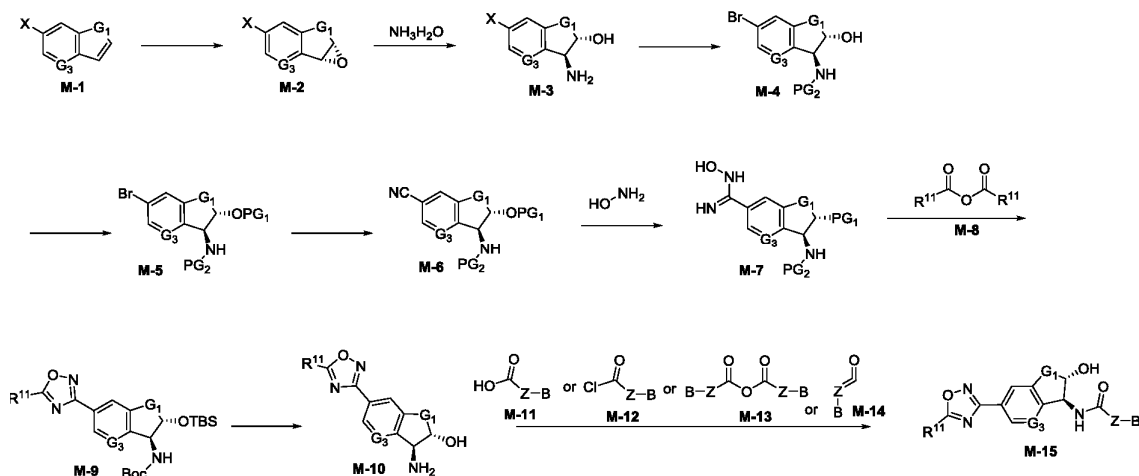


где G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z, B и R<sup>11</sup> являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой M.



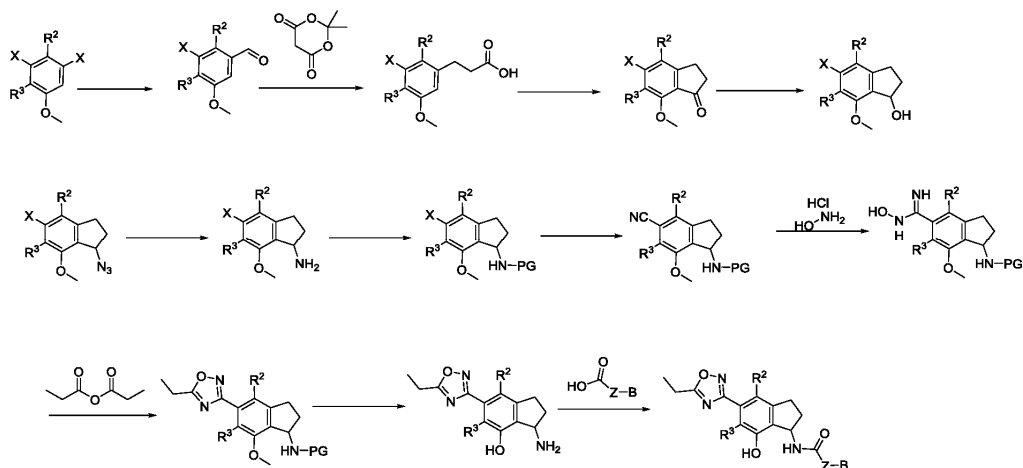
## Схема М



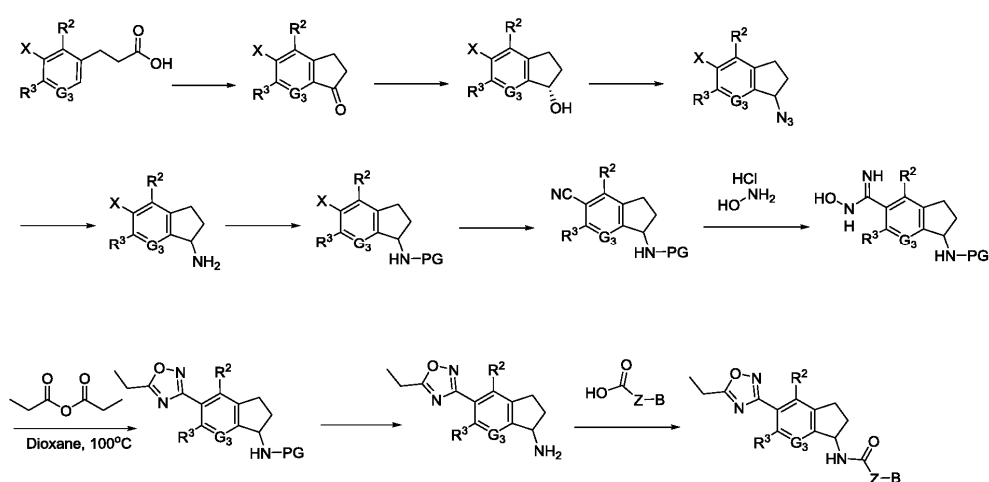
где  $G_1$ ,  $G_3$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$ ,  $B$  и  $R^{11}$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемами N1 и N2.

## Схема N1



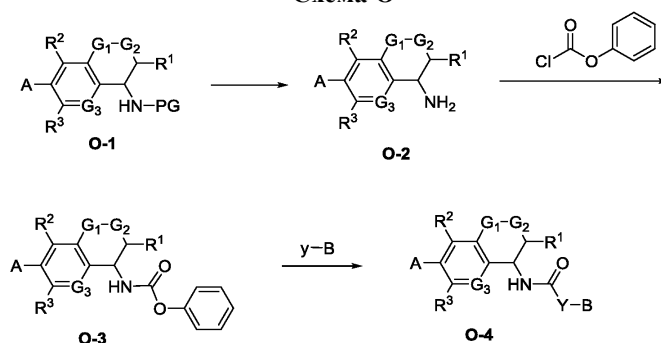
## Схема N2



где  $G_3$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе,  $X$  представляет собой галоген и  $PG$  представляет собой защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предложенные в данном документе соединения могут быть синтезированы в соответствии со схемой O.

## Схема О



где  $G_1, G_2, G_3, R^1, R^2, R^3, A$  и  $B$  являются такими, как определено для формулы (I) или любой ее вариации, подробно описанных в данном документе, PG представляет собой защитную группу, у представляет собой HO-,  $\text{HN}(R^9)$ - или  $\text{HOR}^y$ -, и Y представляют собой -O-,  $-\text{N}(R^9)$ - или  $-\text{OR}^y$ -.

Конкретные неограничивающие примеры предложены в разделе "Примеры" ниже.

## Примеры

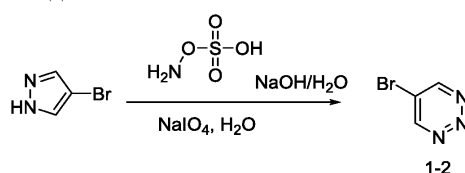
Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения предложенных в данном документе композиций, применений и способов. Соединения получают с использованием общих методов, описанных выше.

Следующие сокращения используются в примерах: TEA (триметиламин), ДХМ (дихлорметан),  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (ди-трет-бутил декарбонат), EA (этилацетат), PE (петролейный эфир, ДМФА ( $\text{N,N}$ -диметилформамид), DIEA ( $\text{N}$ -этил- $\text{N}$ -изопропилпропан-2-амин), HATU (1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат), HOAt (1-гидрокси-7-азабензотриазол), HOBt (гидроксibenзотриазол), EDCI (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид), MeOH (метанол), EtOH (этанол), iPrOH (пропан-2-ол), ACN (ацетонитрил), ТФУ трифторуксусная кислота), DPPA (дифенилфосфорилазид), DBU (1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен), ТГФ (тетрагидрофуран),  $\text{PPh}_3$  (трифенилфосфан), SM (исходный материал), Hex (гексан), NCS ( $\text{N}$ -хлорсукцинимид), комн. темп. (комнатная температура), DCE (дихлорэтан), FA (муравьиная кислота),  $\text{CHCl}_3$  (хлороформ), BnBr (бензилбромид), HCl (хлористый водород), экв. (эквивалент) и DSC (бис(2,5-диокспирролидин)-1-ил)карбонат).

## Пример 1.

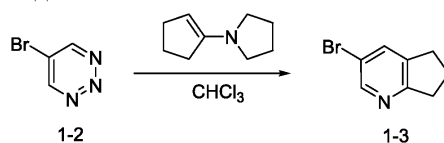
## Синтез соединения 17.

## 1. Синтез промежуточного соединения 1-2:



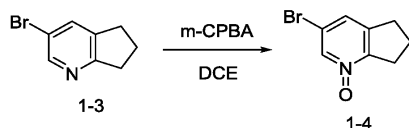
К раствору 4-бром-1H-пиразола (50 г, 340 ммоль, 1,0 экв.) в гидроксиде натрия (3,7 N, 555 мл) прибавляли (аминоокси)сульфовую кислоту (116 г, 1,0 моль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин и экстрагировали ДХМ (500 мл). Органический слой дважды промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и выливали в ДХМ (400 мл) и воду (200 мл). К полученному раствору прибавляли  $\text{NaIO}_4$  (147 г, 685 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли ДХМ (500 мл), дважды промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 25 г 5-бром-1,2,3-триазина в виде масла коричневого цвета.

## 2. Синтез промежуточного соединения 1-3:



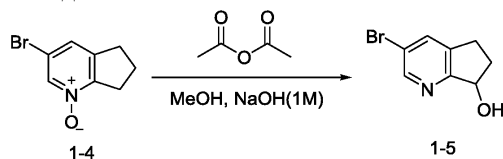
К раствору 5-бром-1,2,3-триазина (25 г, 156 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{CHCl}_3$  (500 мл) прибавляли 1-(циклопент-1-ен-1-ил)пирролидин (25,8 г, 188 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч, разбавляли ДХМ (500 мл), дважды промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 10/90) с получением 11 г (36%) 3-бром-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридина в виде твердого вещества коричневого цвета.

## 3. Синтез промежуточного соединения 1-4:



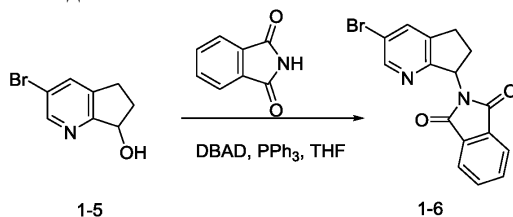
К раствору 3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридина (11,9 г, 60,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (120 мл) прибавляли м-ХПБК (20,7 г, 120 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп., разбавляли ДХМ (200 мл), дважды промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ, 10/90) с получением 12 г (93%) 3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-1-ий-1-олата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

## 4. Синтез промежуточного соединения 1-5:



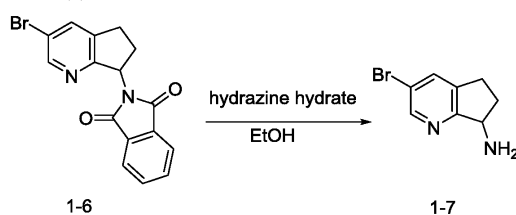
Раствор 3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-1-ий-1-олата (12,2 г, 57,0 ммоль, 1,0 экв.) в уксусном ангидриде (30 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и выливали в раствор NaOH (1N, 30 мл) и MeOH (30 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., разбавляли ЕА (300 мл), дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 50/50) с получением 5,7 г (47%) 3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ола в виде твердого вещества коричневого цвета.

## 5. Синтез промежуточного соединения 1-6:



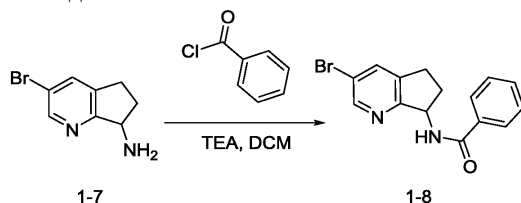
К раствору 3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ола (5,8 г, 27,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли 2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-дион (4,4 г, 29,9 ммоль, 1,1 экв.), PPh<sub>3</sub> (8,9 г, 34,0 ммоль, 1,25 экв.) и DBAD (7,52 г, 32,7 ммоль, 1,21 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 3 ч, разбавляли ЕА (300 мл), дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 10/90) с получением 7,3 г (79%) 2-[3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона в виде твердого вещества коричневого цвета.

## 6. Синтез промежуточного соединения 1-7:



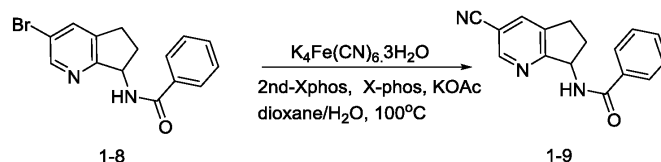
К раствору 2-[3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1,3-диона (7,6 г, 22,2 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (80 мл) прибавляли гидразин-гидрат (4,4 г, 88,7 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ, 15/85) с получением 1,5 г (32%) 3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-амина в виде твердого вещества коричневого цвета.

## 7. Синтез промежуточного соединения 1-8:



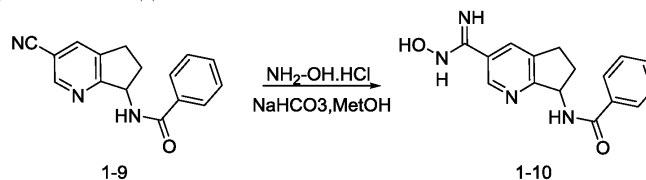
К раствору 3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ина (480 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли бензоилхлорид (317 мг, 2,3 ммоль, 1,0 экв.) и ТЕА (114 мг, 1,1 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, разбавляли ЕА (100 мл), дважды промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 30/70) с получением 240 мг (34%) N-[3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]бензамида в виде белого твердого вещества.

8. Синтез промежуточного соединения 1-9:



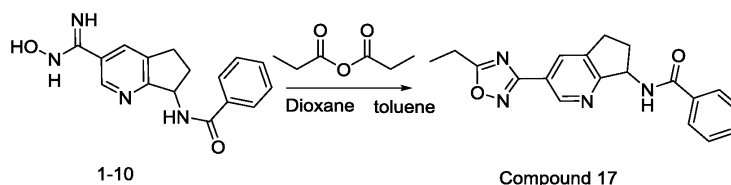
К раствору N-[3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]бензамида (230 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксана (6 мл) и воды (6 мл) добавляли  $\text{FeK}_4(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (376 мг, 1,2 экв.), 2-го поколения Xphos (112 мг, 0,2 экв.), X-phos (72 мг, 0,2 экв.) и KOAc (214 мг, 2,2 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (50 мл), дважды промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 30/70) с получением 100 мг (52%) N-[3-циано-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]бензамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

9. Синтез промежуточного соединения 1-10:



К раствору N-[3-циано-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]бензамида (100 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (79 мг, 1,15 ммоль, 3,0 экв.) и гидрокарбонат натрия (128 мг, 1,5 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 110 мг N-[3-(N-гидроксикарбамимидоил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]бензамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

10. Синтез соединения 17:



К раствору N-[3-(N-гидроксикарбамимидоил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]бензамида (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (8 мл) прибавляли пропаноилпропаноат (0,8 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Смесь повторно растворяли в толуоле (3 мл) и нагревали при 150°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) и ACN (24,0% ACN до 54,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Это привело к 5,9 мг (5%) N-(3-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-7-ил)бензамида (соединение 17) в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС) m/z 335 (M+H).

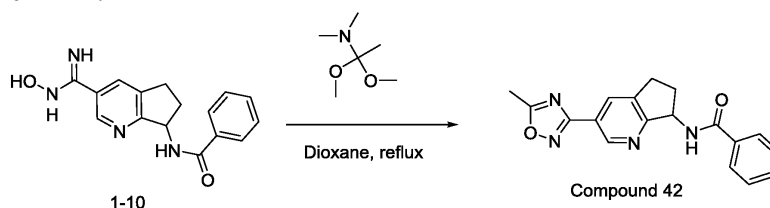
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , м.д.): 8,93 (м, 1H), 8,85 (м, 1H), 8,19 (м, 1H), 7,86 (м, 2H), 7,46 (м, 3H), 5,55 (м, 1H), 3,01 (м, 4H), 2,53 (м, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,31 (м, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 17:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 108          | M+H = 350     |

## Пример 2.

Синтез соединения 42:

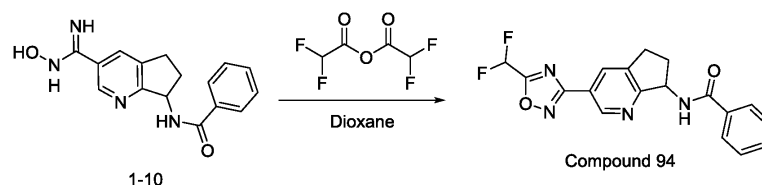


К раствору N-[3-(N-гидроксикарбамимидоил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]бензамида (80 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (6 мл) прибавляли (1,1-диметоксиэтил)диметиламин (144 мг, 1,08 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении, и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок, X-Bridge, C18, Shield RP, 19\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O и ACN (20,0% ACN до 48,0% за 8 мин); детектор, УФ 210/254 нм. Эта очистка дала 7,6 мг (9%) N-(3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-7-ил)бензамид (соединение 42) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 321 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, м.д.) δ 9,02-8,95 (м, 1H), 8,33-8,26 (м, 1H), 7,92-7,82 (м, 2H), 7,57-7,45 (м, 1H), 7,44 (дд, J=8,3, 6,5 Гц, 2H), 5,62 (т, J=8,5 Гц, 1H), 3,22-2,93 (м, 2H), 2,82-2,64 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 2,11 (дк, J=12,8, 9,0 Гц, 1H).

## Пример 3.

Синтез соединения 94:



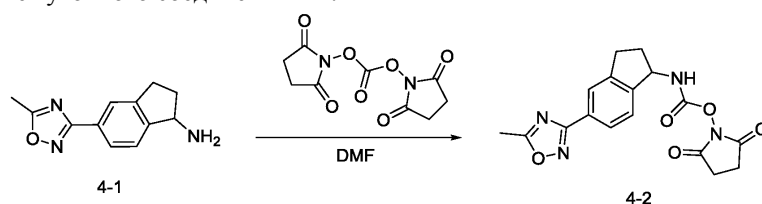
К раствору N-[3-(N-гидроксикарбамимидоил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]бензамида (60 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) прибавляли 2,2-дифторацетил-2,2-дифторацетат (53 мг, 0,3 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении, и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок, X-Bridge, C18, Shield RP, 19\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O и ACN (27,0% ACN до 57,0% за 8 мин); детектор, УФ 210/254 нм. Эта очистка дала 7,5 мг (10%) N-(3-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-7-ил)бензамида (соединение 94) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 357;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub>, м.д.) δ 9,09-9,01 (м, 1H), 8,37 (дт, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,93-7,82 (м, 2H), 7,58-7,35 (м, 3H), 5,63 (т, J=8,5 Гц, 1H), 3,25-2,95 (м, 3H), 2,74 (дтд, J=12,9, 8,1, 2,9 Гц, 1H), 2,13 (дк, J=12,8, 9,1 Гц, 1H).

## Пример 4.

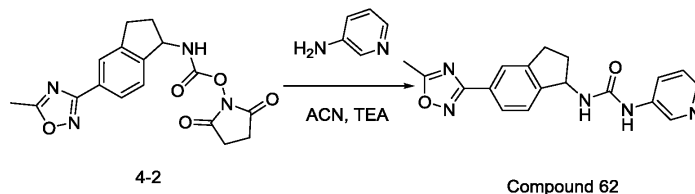
Синтез соединения 62.

1. Синтез промежуточного соединения 4-2:



К раствору 5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амина (200 мг, 0,93 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли DSC (432 мг, 1,69 ммоль, 1,82 экв.). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре и 4 ч при 60°C, полученный раствор разбавляли ЕА (60 мл). Смесь дважды промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 260 мг 2,5-диоксопирролидин-1-ил N-[5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество желтого цвета использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. НРМС (ЭС) m/z 357 (M+H).

## 2. Синтез соединения 62:



К раствору 2,5-диоксопирролидин-1-ил N-[5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (60 мг, 0,17 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (5 мл) добавляли пиридин-3-амин (40 мг, 0,43 ммоль, 2,52 экв.) и TEA (100 мг, 0,99 ммоль, 5,87 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч, концентрировали в вакууме и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка X-Bridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) и ACN (20,0% ACN до 50,0% в течение 8 мин; детектор, УФ 254 нм.). Это привело к 10 мг (18%) 1-(5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-(пиридин-3-ил)мочевины (соединение 62) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 336 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, м.д.) δ 8,64 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,93 (ддд, J=8,4, 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,89-7,81 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,4, 4,6 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,24 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 2,88 (к, J=8,0 Гц, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,49 (м, 1H), 1,92-1,77 (м, 1H).

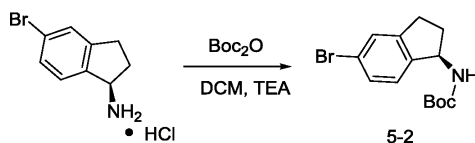
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 62:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 31           | M+H = 335,1   | 86           | M+H = 335     |
| 33           | M+H = 336     | 87           | M+H = 326     |
| 34           | M+H = 325     | 88           | M+H = 325     |
| 43           | M+H = 337     | 89           | M+H = 325     |
| 44           | M+H = 325     | 96           | M+H = 337     |
| 45           | M+H = 338     | 97           | M+H = 337     |
| 46           | M+H = 325     | 98           | M+H = 337     |
| 47           | M+H = 338     | 105          | M+H = 325     |
| 48           | M+H = 325     | 106          | M+H = 338     |
| 63           | M+H = 341     | 107          | M+H = 324     |
| 64           | M+H = 326     | 109          | M+H = 336     |
| 65           | M+H = 324     | 110          | M+H = 337     |
| 66           | M+H = 324,1   | 111          | M+H = 338     |
| 85           | M+H = 336     | 112          | M+H = 339     |

## Пример 5.

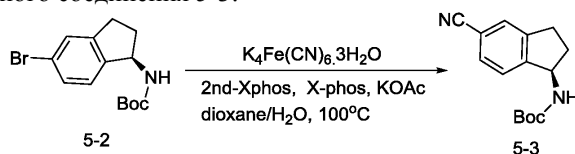
## Синтез соединения 100.

## 1. Синтез промежуточного соединения 5-2:



К раствору (1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорида (44,4 г, 178,8 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (330 мл) при 0°C прибавляли TEA (39,8 г, 393,3 ммоль, 2,2 экв.) и по каплям прибавляли раствор (Boc)<sub>2</sub>O (42,9 г, 196,3 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (120 мл) в течение периода 1 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Прибавили воду (500 мл), и смесь дважды экстрагировали смесью ДХМ (500 мл). Объединенные органические слои дважды промывали водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (500 мл) и дважды соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 57,4 г (92%) трет-бутил N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

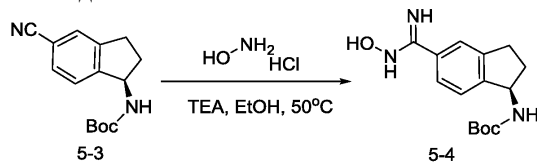
## 2. Синтез промежуточного соединения 5-3:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил] карбамата (57,4 г, 184 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксана (285 мл) и воды (285 мл) добавляли ацетат калия (36,0 г, 367 ммоль, 2,0 экв.),

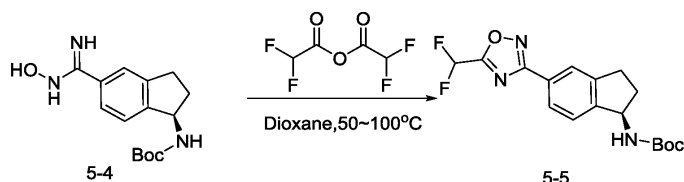
$K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$  (31,1 г, 73,5 ммоль, 0,4 экв.), XPhos (1,3 г, 2,8 ммоль, 0,015 экв.) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (2,2 г, 2,8 ммоль, 0,015 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. и фильтровали для удаления твердых веществ. Водный слой дважды экстрагировали ЕА (500 мл). Объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , концентрировали при пониженном давлении и растирали со смесью этилацетата и гексанов (300 мл, 1/10) с получением 42 г (88%) трет-бутил N-[(1R)-5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета. НРМС (ЭС)  $m/z$  203 (M+H-56).

3. Синтез промежуточного соединения 5-4:



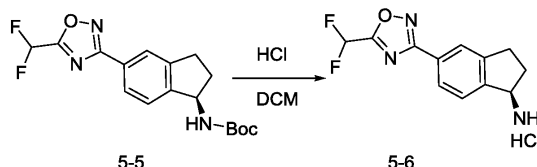
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (42,2 г, 163,4 ммоль, 1 экв.) в этаноле (420 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (22,7 г, 326,7 ммоль, 2,0 экв.) и ТЕА (33,1 г, 326,7 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, концентрировали при пониженном давлении, растворяли в ЕА (1 л), промывали водой, сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 54,6 г (98%) трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  292 (M+H).

4. Синтез промежуточного соединения 5-5:



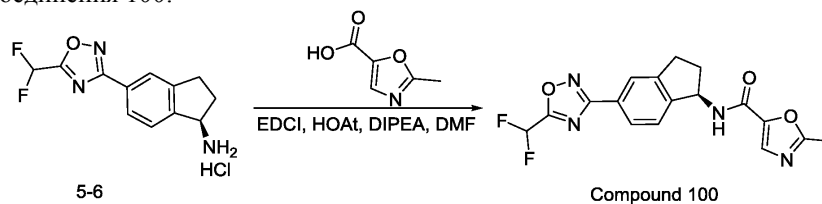
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (54,6 г, 187,4 ммоль, 1 экв.) в диоксане (500 мл) прибавляли 2,2-дифторацетил-2,2-дифторацетат (34,2 г, 196,8 ммоль, 1,05 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и при 100°C в течение 2 ч. Затем раствор затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (500 мл). Водный слой дважды экстрагировали ЕА (500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 л), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 53,2 г (73%) трет-бутил N-[(1R)-5-[5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  295 (M+H-56).

5. Синтез промежуточного соединения 5-6:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-[5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (53,2 г, 151,4 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (375 мл) прибавляли HCl (4M в диоксане, 125 мл, 4,1 моль, 27,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и разбавляли этилацетатом (300 мл). Осадок собирали и сушили в высоком вакууме с получением 44 г (94%) (1R)-5-[5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорид в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  235 (M+H-17).

6. Синтез соединения 100:



К раствору 2-метил-1,3-оксазол-5-карбоновой кислоты (10,0 г, 78,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (220 мл) добавляли HOAt (16,0 г, 117,4 ммоль, 1,5 экв.), EDCI (22,5 г, 117,4 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (40,5 г, 313,1 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин и прибавляли (1R)-5-[5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорид (22,6 г, 78,3 ммоль, 1,05 экв.). Смесь оставили перемешиваться в течение ночи. Прибавляли ледяную воду (700 мл), и смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Осадок собирали, растворяли в ЕА (500 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концен-

трировали при пониженном давлении. Остаток растирали со смесью ЕА и РЕ (700 мл, 1/20) с получением 26 г твердого вещества светло-коричневого цвета. Эта порция была объединена с другой порцией, полученной по той же методике (получено 7,5 г из 24,33 ммоль амина). Объединенные продукты растворяли в смеси ДХМ и МеОН (500 мл, 10/1), концентрировали до ~100 мл объема и разбавляли гексаном (1 л). Осадок собирали и сушили с получением 32,8 г (R)-N-(5-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилоксазол-5-карбоксамида (соединение 100) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 361 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-J, м.д.) δ 8,03 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,88 (т, J=52,2 Гц, 1H), 6,42 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,74 (к, J=8,0 Гц, 1H), 3,14 (ддд, J=16,2, 8,9, 3,6 Гц, 1H), 3,02 (дт, J=16,4, 8,3 Гц, 1H), 2,76 (дтд, J=13,0, 7,9, 3,6 Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,01 (дк, J=13,0, 8,5 Гц, 1H).

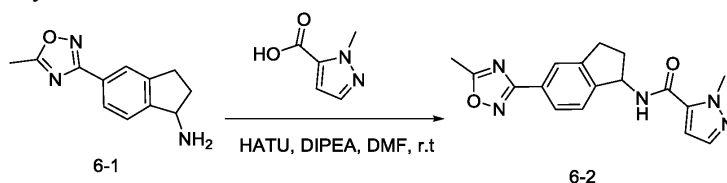
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 100:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 32           | M+H = 371     | 99           | M+H = 372     |
| 61           | M+H = 374     | 101          | M+H = 374     |
| 83           | M+H = 361     | 102          | M+H = 359     |
| 84           | M+NH4=379     | 103          | M+H = 359     |
| 95           | M+H = 373     | 104          | M+H = 361     |

#### Пример 6.

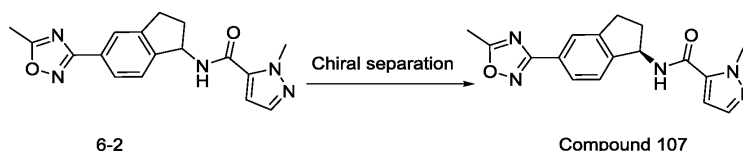
##### Синтез соединения 107.

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



К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (205 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли DIEA (630 мг, 3,00 экв.) и HATU (928 мг, 2,44 ммоль, 1,50 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин и прибавляли 5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (350 мг, 1,63 ммоль, 1,00 экв.). Смесь затем перемешивали в течение ночи, разбавляли ЕА (100 мл), трижды промывали солевым раствором (100 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/3) с получением 390 мг (74%) 1-метил-N-[5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1H-пиразол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 324 (M+H).

##### 2. Синтез соединения 107:



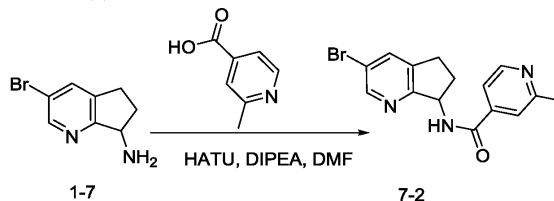
Рацемическую смесь (390 мг) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (препаративная ВЭЖХ-009): колонка, Chiralpak ID-2, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Нех и этанол (пропускали 25,0% этанол за 20 мин); детектор, УФ 220/254 нм. Это разделение позволило получить 114,5 мг (29%) (R)-1-метил-N-(5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 107) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 324 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 400 МГц, м.д.): δ 8,84-8,82 (1H, д, J=8,0), 7,89-7,86 (2H, м), 7,45-7,38 (2H, м), 6,92 (1H, с), 5,60-5,53 (1H, дд, J=8,4, 16,8), 4,11 (3H, с), 3,10-3,04 (1H, м), 2,97-2,89 (1H, м), 2,65 (3H, с), 2,50 (1H, м), 2,07-1,97 (1H, м).

#### Пример 7.

##### Синтез соединения 108.

##### 1. Синтез промежуточного соединения 7-2:

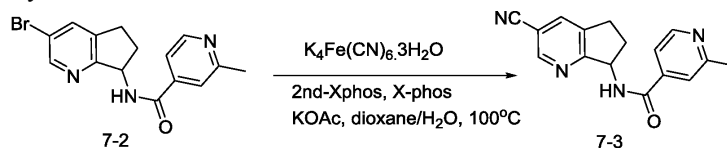


К раствору 3-бром-5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-амин (480 мг, 2,25 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли 2-метилпиридин-4-карбоновую кислоту (620 мг, 4,5 ммоль, 2,0 экв.), HATU (1,3 г, 3,4



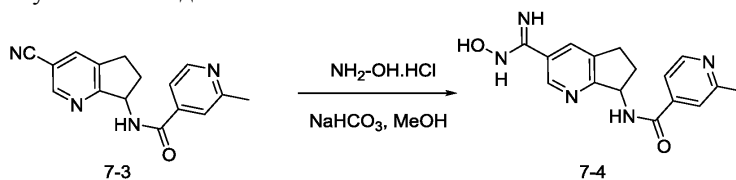
ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (876 мг, 6,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли ЕА (100 мл), дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 70/30) с получением 460 мг (61%) N-[3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида в виде твердого вещества коричневого цвета.

## 2. Синтез промежуточного соединения 7-3:



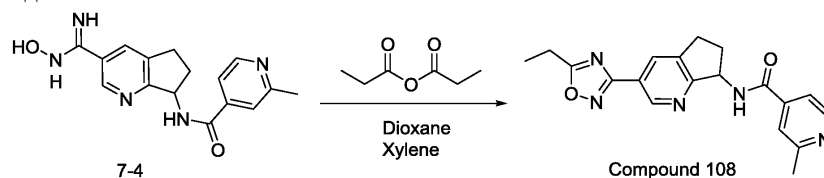
К раствору N-[3-бром-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида (450 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли  $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$  (586 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.), X-phos (67 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), 2-го поколения Xphos (105 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.), KOAc (266 мг, 2,7 ммоль, 2,0 экв.) и воды (5 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (100 мл), дважды промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 99/1) с получением 40 мг (11%) N-[3-циано-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида в виде твердого вещества коричневого цвета.

## 3. Синтез промежуточного соединения 7-4:



К раствору N-[3-циано-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида (40 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (20 мг, 0,3 ммоль, 2,0 экв.) и гидрокарбонат натрия (36 мг, 0,4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч, охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением 50 мг N-[3-(N-гидроксикарбамимидоил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

## 4. Синтез соединения 108:



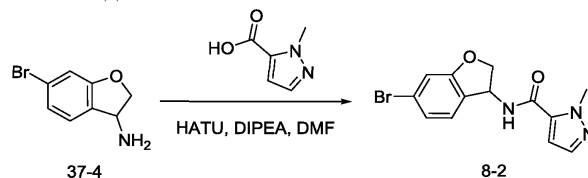
К раствору N-[3-(N-гидроксикарбамимидоил)-5Н,6Н,7Н-циклопента[б]пиридин-7-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида (45 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) прибавляли пропаноилпропаноат (56 мг, 0,4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Затем прибавляли ксилены (5 мл), и смесь нагревали до 150°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка, X-Bridge, C18, Shield RP, 19\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода с 0,05%  $NH_3 \cdot H_2O$  и ACN (20,0% ACN до 40,0% за 8 мин, до 100,0% за 5 мин, до 0% за 1 мин); детектор, УФ 210/254 нм. Эта очистка дала 12,3 мг (24%) N-(3-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-7-ил)-2-метилизоникотинамида (соединение 108) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 350 (M+H).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMCO-d_6$ , м.д.):  $\delta$  9,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,94 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,55 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,68-7,60 (м, 1H), 7,56 (дд, J=5,1, 1,6 Гц, 1H), 5,54 (к, J=8,5 Гц, 1H), 3,14-2,98 (м, 2H), 3,02-2,84 (м, 2H), 2,62-2,48 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,01 (дк, J=12,6, 9,0 Гц, 1H), 1,31 (т, J=7,6 Гц, 3H).

## Пример 8.

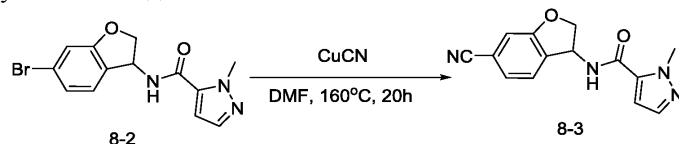
### Синтез соединения 122.

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



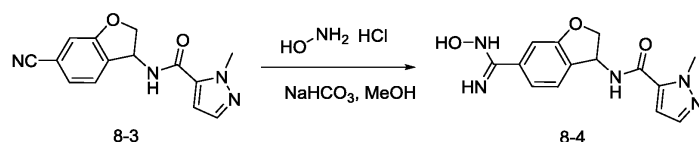
К раствору 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (592 мг, 479 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (1,8 г, 13,9 ммоль, 3,0 экв.) и НАТУ (2,7 г, 7,1 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин и прибавляли 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин (1 г, 4,7 ммоль, 1,0 экв.). Смесь затем перемешивали в течение ночи, разбавляли ЕА (200 мл), трижды промывали солевым раствором (200 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/1) с получением 1,3 г (86%) N-(6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

## 2. Синтез промежуточного соединения 8-3:



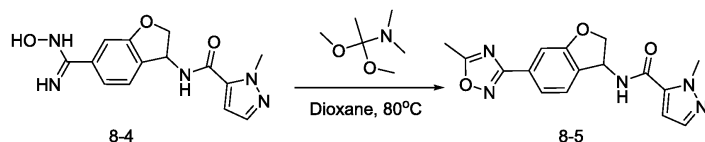
К раствору N-(6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида (1,4 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли CuCN (587 мг, 6,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 160°C в течение 2 дней, разбавляли ЕА (200 мл), трижды промывали солевым раствором (200 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/2) с получением 530 мг (45%) N-(6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

## 3. Синтез промежуточного соединения 8-4:



К раствору N-(6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида (530 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (250 мг, 1,5 экв.) и гидроксил-амин гидрохлорид (164 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 580 мг N-[6-(N-гидроксикарбамимидаил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. Это твердое вещество светло-желтого цвета использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

## 4. Синтез промежуточного соединения 8-5:



К раствору N-[6-(N-гидроксикарбамимидаил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида (190 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) прибавляли (1,1-диметоксизтил)диметиламин (168 мг, 1,3 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении, и очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий: (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (25,0% ACN до 45,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Эта очистка дала 133 мг 1-метил-N-[6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1Н-пиразол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 326 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 МГц, м.д.): δ 7,67-7,65 (1H, д, J=8,0), 7,54-7,45 (3H, м), 6,82 (1H, м), 5,89-5,85 (1H, м), 4,86-4,84 (1H, м), 4,51-4,48 (1H, дд, J=5,2, 9,6), 4,17 (3H, с), 2,66 (3H, с).

## 5. Синтез соединения 122:



Рацемическую смесь (95 мг) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-004): колонка, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Гекс и этанол- (удерживали 50,0% этанола в течение 9 мин); детектор УФ 254/220 нм. Эта очистка привела к 28,3 мг (30%) (S)-1-метил-N-[6-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил]-1Н-пиразол-5-карбоксамида (соединение 122) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 326 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц, м.д.): δ 7,62-7,59 (1H, дд, J=1,2, 7,8), 7,49-7,40 (3H, м), 6,77-6,76 (1H, д, J=2,1), 5,84-5,79 (1H, дд, J=4,8, 8,7), 4,80-4,77 (1H, м), 4,47-4,42 (1H, дд, J=4,8, 9,9), 4,11 (3H, с), 2,61 (3H, с).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соеди-

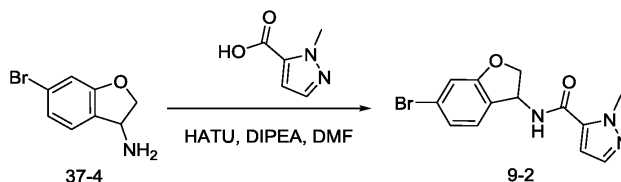
нения 122:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 15           | M+H = 322     |
| 18           | M+H = 337     |
| 121          | M+H = 326     |
| 123          | M+H = 362     |

Пример 9.

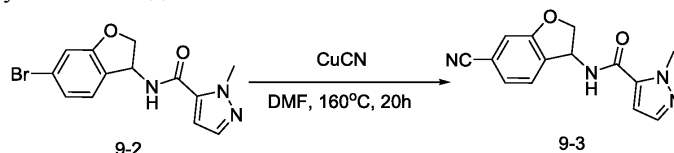
Синтез соединения 124.

1. Синтез промежуточного соединения 9-2:



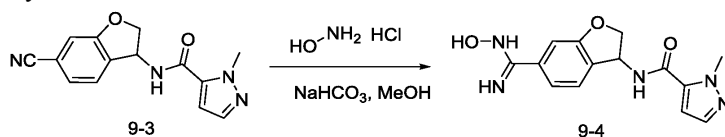
К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (592 мг, 4,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли DIEA (1,8 г, 13,9 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (2,7 г, 7,1 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем прибавляли 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин (1 г, 4,7 ммоль, 1,0 экв.). Смесь затем перемешивали в течение ночи, разбавляли этилацетатом (200 мл), трижды промывали солевым раствором (200 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 1/1) с получением 1,3 г (86%) N-(6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

2. Синтез промежуточного соединения 9-3:



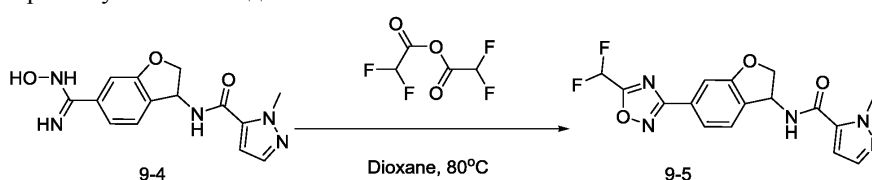
К раствору N-(6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (1,4 г, 4,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли CuCN (587 мг, 6,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 160°C в течение 2 дней, разбавляли EA (200 мл), трижды промывали солевым раствором (200 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 1/2) с получением 530 мг (45%) N-(6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

3. Синтез промежуточного соединения 9-4:



К раствору N-(6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (530 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (250 мг, 1,5 экв.) и гидроксил-амин гидрохлорид (164 мг, 2,4 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 580 мг N-[6-(N-гидроксикарбамимидаил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. Это твердое вещество светло-желтого цвета использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

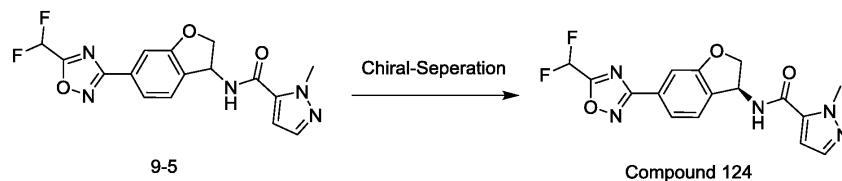
4. Синтез промежуточного соединения 9-5:



К раствору N-[6-(N-гидроксикарбамимидаил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (190 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) по каплям прибавляли 2,2-дифторацетил 2,2-дифторацетат (220 мг, 1,3 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (33,0% ACN до 55,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Эта очистка дала 130 мг N-[6-[5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1-

бензофуран-3-ил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксиамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  362 (M+H).

#### 5. Синтез соединения 124:



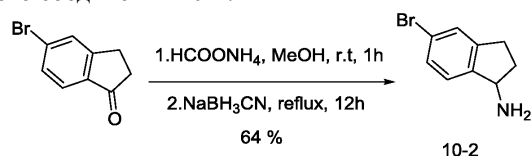
Рацемическую смесь (85 мг) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prer-HPLC-004): колонка, CHIRAL ART Cellulose-SB, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Гекс-и этанол- (удерживали 35,0% этанола в течение 8 мин); детектор УФ 254/220 нм. Эта очистка дала 26,8 мг (32%) (S)-N-(6-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксиамида (соединение 124) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  362 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц, ч./млн):  $\delta$  7,70-7,67 (1H, дд,  $J=1,5, 7,8$ ), 7,54-7,50 (2H, м), 7,41-7,40 (1H, м), 7,34-7,00 (1H, т,  $J=51,9$ ), 6,77-6,76 (1H, д,  $J=2,1$ ), 5,86-5,81 (1H, дд,  $J=5,1, 9$ ), 4,86-4,79 (1H, м), 4,49-4,44 (1H, дд,  $J=5,1, 9,9$ ), 4,11 (3H, с).

#### Пример 10.

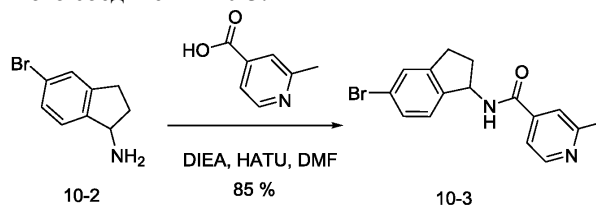
##### Синтез соединения 139.

##### 1. Синтез промежуточного соединения 10-2:



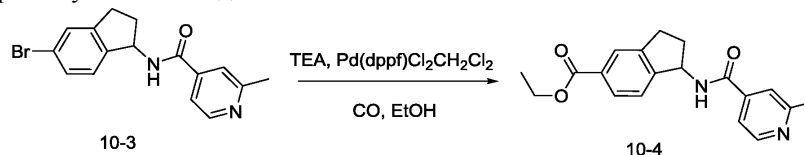
К раствору 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (100 г, 474 ммоль, 1,00 экв.) в метаноле (1,5 л) прибавляли формиат аммония (300 г, 4,76 моль, 10,0 экв.). После перемешивания в течение 1 ч прибавляли  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (90 г, 1,43 моль, 3,02 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/10) с получением 64 г (64%) 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин в виде твердого вещества коричневого цвета.

##### 2. Синтез промежуточного соединения 10-3:



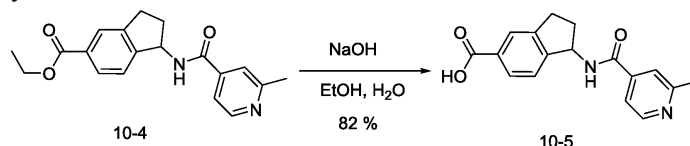
К раствору 2-метилпиридин-4-карбоновой кислоты (1,95 г, 14,2 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли DIEA (5,5 г, 42,6 ммоль, 3,00 экв.) и HATU (8,1 г, 21,3 ммоль, 1,50 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 15 мин прибавляли 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (3,0 г, 14,2 ммоль, 1,00 экв.), и раствор перемешивали в течение 3 ч. Полученный раствор разбавляли водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали на силикагелевой колонке (ЕА/РЕ=2/1) с получением 4 г (85%) N-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпиридин-4-карбоксиамида в виде твердого вещества желтого цвета.

##### 3. Синтез промежуточного соединения 10-4:



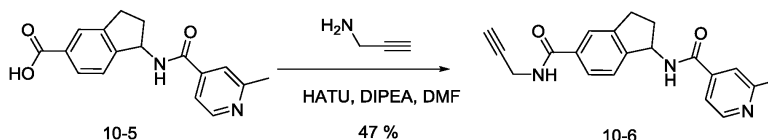
К раствору N-(5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метилпиридин-4-карбоксиамида (4,28 г, 13,0 ммоль, 1,00 экв.) в смеси этанола (120 мл) и ДМСО (12 мл) добавляли ТЕА (3,9 г, 38,6 ммоль, 3,00 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,06 г, 1,3 ммоль, 0,1 экв.). Эту смесь затем заполняли СО (20 атм). Смесь перемешивали при 120°C в атмосфере СО в течение 2 дней, продували для высвобождения СО, выливали в воду и трижды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 3/2) с получением 3,5 г (83%) этил-1-(2-метилпиридин-4-амидо)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата в виде твердого вещества желтого цвета.

## 4. Синтез промежуточного соединения 10-5:



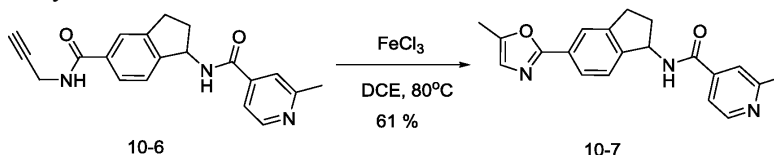
К раствору этил-1-(2-метилпиридин-4-амидо)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксилата (1,2 г, 3,70 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (10 мл) прибавляли гидроксид натрия (300 мг, 7,50 ммоль, 2,03 экв.) в воде (2 мл). После перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре, pH раствора доводили до 4-5 с помощью HCl (1N). Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили в печи с получением 0,9 г (82%) 1-(2-метилпиридин-4-амидо)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

## 5. Синтез промежуточного соединения 10-6:



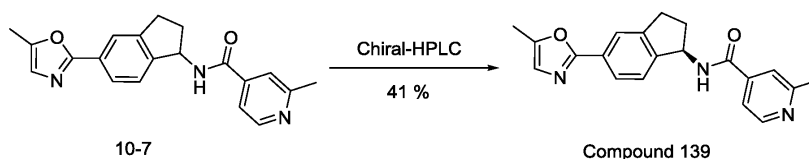
К раствору 1-(2-метилпиридин-4-амидо)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (300 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли DIEA (523 мг, 4,05 экв.) и HATU (578 мг, 1,52 ммоль, 1,50 экв.). После перемешивания в течение 15 мин при комн. темп. прибавляли проп-2-ин-1-амин (167 мг, 3,03 ммоль, 3,00 экв.). Смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч и очищали Combi-Flash с колонкой C18: подвижная фаза, подвижная фаза А: вода (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 5% В до 70% В за 26 мин; детектор, УФ 254 нм. Это привело к 160 мг (47%) 2-метил-N-[5-[(проп-2-ин-1-ил)карбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]пиридин-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

## 6. Синтез промежуточного соединения 10-7:



К раствору 2-метил-N-[5-[(проп-2-ин-1-ил)карбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]пиридин-4-карбоксамида (150 мг, 0,45 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (5 мл) прибавляли  $\text{FeCl}_3$  (37 мг, 0,23 ммоль, 0,50 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 дней, концентрировали при пониженном давлении и очищали Combi-Flash с колонкой C18: подвижная фаза, подвижная фаза А, подвижная фаза В: вода (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  в  $\text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 5% В до 70% В за 36 мин; детектор, УФ 254 нм. Это привело к 91,7 мг (61%) 2-метил-N-[5-(5-метилоксазол-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил] пиридин-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

## 7. Синтез соединения 139:



Рацемическую смесь (80 мг) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ. Колонка: Chiralpak IB, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: Нех--ВЭЖХ, подвижная фаза В: EtOH--ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 30 В до 30 В за 8 мин; 220/254 нм; RT1:5,20 ; RT2:6,55. Это привело к 32,4 мг (41%) (R)-2-метил-N-[5-(5-метилоксазол-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]изоникотинамида (соединение 139) в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС) m/z 334 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц, м.д.):  $\delta$  8,55-8,53 (1H, д, J=5,4), 7,88-7,83 (2H, м), 7,70 (1H, с), 7,63-7,61 (1H, д, J=5,1), 7,43-7,41 (1H, д, J=7,8), 6,90 (1H, с), 5,71-5,65 (1H, т, J=7,8), 3,20-3,10 (1H, м), 3,08-2,94 (1H, м), 2,70-2,60 (4H, м), 2,41 (3H, с), 2,15-2,05 (1H, м).

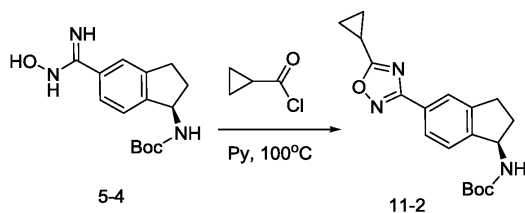
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 139:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 140          | M+H = 334     |

## Пример 11.

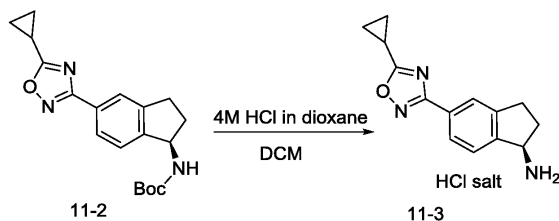
## Синтез соединения 141.

## 1. Синтез промежуточного соединения 11-2:



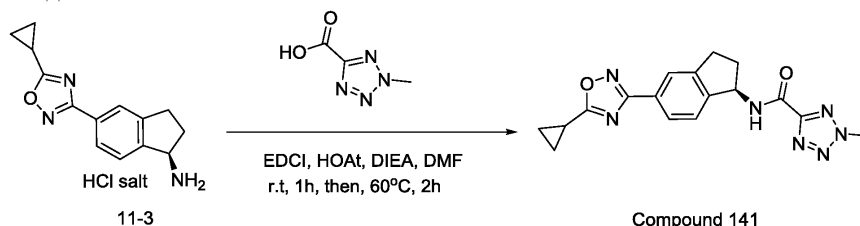
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (22 г, 75,5 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (350 мл) прибавляли циклопропанкарбонилхлорид (8,7 г, 82,8 ммоль, 1,1 экв.). Смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч с последующим нагреванием до 100°C в течение ночи. Смесь затем охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 15/85) с получением 15 г (58%) трет-бутил N-[(1R)-5-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  286 (M+H-56).

## 2. Синтез промежуточного соединения 11-3:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (2,9 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (42 мл) прибавляли HCl (4M в диоксане, 21 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи и осадок собирали и сушили с получением 2,9 г (1R)-5-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина дигидрохлорида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  225 (M+H-17).

## 3. Синтез соединения 141:



К раствору 2-метил-2H-1,2,3,4-тетразол-5-карбоновой кислоты (5 г, 39,1 ммоль, 2,3 экв.) в ДМФА (150 мл) добавляли HOAt (6 г, 44,1 ммоль, 2,5 экв.), EDCI (8 г, 41,7 ммоль, 2,5 экв.), DIEA (11,3 г, 87,4 ммоль, 5,0 экв.) и (1R)-5-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорид (4,8 г, 17,3 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, нагревали до 60°C в течение 4 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли EA (300 мл), дважды промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH, 95/5) с получением промежуточного продукта. Этот промежуточный продукт затем растирали со смесью гексана и EA (15/1) с получением 4,75 г (88%) продукта в виде твердого вещества серого цвета. Эта порция объединяли с предыдущей порцией (получено 6,5 г из 11,6 г амина). Смесь растворяли в ДХМ (120 мл) и прибавляли в н-гексан (1,5 L) по каплям при перемешивании. Осадок собирали и сушили с получением 10,8 г (R)-N-[(1R)-5-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамид (соединение 141) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  352 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-д, ч./млн) δ 7,95 (с, 1H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,78 (к, J=7,9 Гц, 1H), 4,44 (с, 3H), 3,11 (ддд, J=16,2, 8,8, 3,8 Гц, 1H), 2,98 (дт, J=16,2, 8,1 Гц, 1H), 2,75 (дтд, J=12,0, 7,8, 3,9 Гц, 1H), 2,25 (ддд, J=9,6, 7,4, 4,1 Гц, 1H), 2,03 (дк, J=12,9, 8,2 Гц, 1H), 1,45-1,19 (м, 4H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 141:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z | Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 82           | M+H = 362,1   | 518          | M+H = 370,1   |
| 90           | M+H = 374,1   | 519          | M+H = 357,1   |
| 91           | M+H = 374,1   | 520          | M+H = 354,1   |
| 92           | M+H = 360,1   | 521          | M+H = 380,2   |
| 93           | M+H = 461,1   | 522          | M+H = 382,1   |
| 113          | M+H = 325,1   | 523          | M+H = 384,1   |
| 114          | M+H = 355,1   | 524          | M+H = 394,2   |
| 115          | M+H = 351,1   | 553          | M+H = 398,2   |
| 116          | M+H = 353,1   | 555          | M+H = 407,1   |
| 117          | M+H = 367,1   | 556          | M+H = 367,1   |
| 125          | M+H = 376,1   | 557          | M+H = 365,1   |
| 126          | M+H = 369,1   | 558          | M+H = 365,1   |
| 136          | M+H = 326,1   | 559          | M+H = 395,1   |
| 144          | M+H = 356,1   | 560          | M+H = 409,1   |
| 150          | M+H = 378,2   | 561          | M+H = 339,1   |
| 151          | M+H = 378,2   | 563          | M+H = 352,1   |
| 152          | M+H = 366,2   | 564          | M+H = 339,1   |
| 153          | M+H = 364,2   | 565          | M+H = 339,1   |
| 154          | M+H = 364,2   | 566          | M+H = 339,1   |
| 164          | M+H = 325,2   | 567          | M+H = 352,2   |
| 165          | M+H = 361,1   | 568          | M+H = 352,1   |
| 174          | M+H = 366,2   | 569          | M+H = 339,1   |
| 175          | M+H = 354,1   | 570          | M+H = 352,3   |
| 176          | M+H = 365,1   | 571          | M+H = 352     |
| 177          | M+H = 355,1   | 573          | M+H = 396,2   |
| 178          | M+H = 354,2   | 574          | M+H = 396,2   |
| 179          | M+H = 368,2   | 575          | M+H = 396,2   |
| 180          | M+H = 369,1   | 578          | M+H = 385,2   |
| 181          | M+H = 368,2   | 579          | M+H = 338     |
| 182          | M+H = 368,2   | 580          | M+H = 352     |
| 185          | M+H = 350,1   | 581          | M+H = 325     |
| 186          | M+H = 360,1   | 582          | M+H = 325     |
| 189          | M-H=360       | 583          | M+H = 325     |

|     |             |     |             |
|-----|-------------|-----|-------------|
| 194 | M+H = 338   | 584 | M+H = 325   |
| 201 | M+H = 338   | 585 | M+H = 325   |
| 202 | M+H = 325   | 586 | M+H = 325   |
| 203 | M-H=324     | 587 | M+H = 325   |
| 204 | M+H = 324   | 589 | M+H = 365,1 |
| 240 | M+H = 338,1 | 590 | M+H = 355,2 |
| 241 | M+H = 350,1 | 591 | M+H = 348,2 |
| 242 | M+H = 327,1 | 592 | M+H = 338   |
| 243 | M+H = 329,1 | 593 | M+H = 325   |
| 245 | M+H = 338,1 | 594 | M+H = 349   |
| 246 | M+H = 341,1 | 595 | M+H = 355   |
| 247 | M+H = 341,1 | 596 | M+H = 396,2 |
| 248 | M+H = 328,1 | 597 | M+H = 382,2 |
| 249 | M+H = 328,1 | 598 | M+H = 410,2 |
| 250 | M+H = 341,1 | 599 | M+H = 410,2 |
| 251 | M+H = 328,1 | 600 | M+H = 408,2 |
| 281 | M+H = 350,1 | 601 | M+H = 394,2 |
| 283 | M+H = 308,1 | 602 | M+H = 382,2 |
| 284 | M+H = 322,1 | 603 | M+H = 351,1 |
| 285 | M+H = 324,1 | 604 | M+H = 351,2 |
| 286 | M+H = 294,1 | 605 | M+H = 395,2 |
| 287 | M+H = 348,1 | 606 | M+H = 409,2 |
| 288 | M+H = 336,1 | 607 | M+H = 368,2 |
| 290 | M+H = 338,1 | 608 | M+H = 368,2 |
| 293 | M+H = 350,1 | 609 | M+H = 354   |
| 294 | M+H = 350,1 | 610 | M+H = 393,2 |
| 308 | M+H = 277,1 | 611 | M+H = 396,2 |
| 309 | M+H = 334,1 | 612 | M+H = 396,2 |
| 310 | M+H = 320,1 | 613 | M+H = 368,1 |
| 315 | M+H = 339,1 | 614 | M+H = 409,1 |
| 316 | M+H = 339,1 | 615 | M+H = 326   |
| 317 | M+H = 286,1 | 616 | M+H = 339   |
| 318 | M+H = 286,1 | 617 | M+H = 340   |



|     |             |     |             |
|-----|-------------|-----|-------------|
| 329 | M+H = 312,2 | 618 | M+H = 340   |
| 330 | M+H = 324,2 | 619 | M+H = 356   |
| 331 | M+H = 367,2 | 620 | M+H = 359   |
| 332 | M+H = 367,2 | 621 | M+H = 353   |
| 336 | M+H = 353,2 | 622 | M+H = 339   |
| 337 | M+H = 341,1 | 623 | M+H = 335   |
| 338 | M+H = 353,2 | 624 | M+H = 335   |
| 351 | M+H = 355,1 | 625 | M+H = 349   |
| 352 | M+H = 369,2 | 626 | M+H = 349   |
| 353 | M+H = 355,1 | 627 | M+H = 349   |
| 354 | M+H = 355,1 | 628 | M+H = 335   |
| 355 | M+H = 355,1 | 629 | M+H = 349   |
| 356 | M+H = 343,2 | 630 | M+H = 336   |
| 357 | M+H = 330,1 | 631 | M+H = 350   |
| 385 | M+H = 339,1 | 632 | M+H = 336   |
| 386 | M+H = 339,1 | 633 | M+H = 340   |
| 387 | M+H = 349,1 | 634 | M+H = 341   |
| 388 | M+H = 351,1 | 635 | M+H = 355   |
| 389 | M+H = 361,1 | 636 | M+H = 339   |
| 390 | M+H = 351,1 | 637 | M+H = 350   |
| 391 | M+H = 353,1 | 638 | M+H = 341   |
| 392 | M+H = 363,1 | 639 | M+H = 393   |
| 393 | M+H = 353,1 | 640 | M+H = 355   |
| 394 | M+H = 352,1 | 641 | M+H = 379,2 |
| 395 | M+H = 286,1 | 642 | M+H = 349   |
| 396 | M+H = 352,1 | 643 | M+H = 350   |
| 397 | M+H = 354,1 | 644 | M+H = 387,1 |
| 398 | M+H = 338,1 | 645 | M+H = 391,2 |
| 399 | M+H = 364,1 | 646 | M+H = 354,2 |
| 400 | M+H = 324,1 | 647 | M+H = 369,1 |
| 401 | M+H = 327,1 | 648 | M+H = 392,1 |
| 405 | M+H = 272,1 | 650 | M+H = 350   |
| 406 | M+H = 298,1 | 655 | M+H = 361,2 |

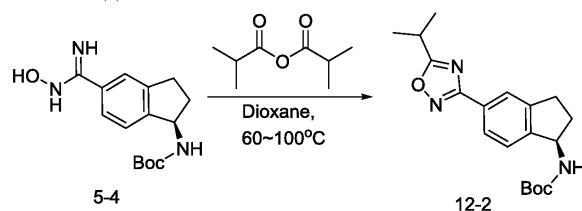
|     |               |     |             |
|-----|---------------|-----|-------------|
| 407 | M+H = 258,1   | 656 | M+H = 417,1 |
| 408 | M+H = 261,1   | 657 | M+H = 360,2 |
| 409 | M+H = 365,1   | 658 | M+H = 362,1 |
| 410 | M+H = 365,1   | 660 | M+H = 363,1 |
| 411 | M+H = 364,1   | 661 | M+H = 386   |
| 412 | M+H = 375,1   | 662 | M+H = 404   |
| 419 | M+H = 284,1   | 663 | M+H = 404   |
| 420 | M+H = 350,1   | 664 | M+H = 387   |
| 435 | M+H = 294,1   | 665 | M+H = 387   |
| 436 | M+H = 308,1   | 666 | M+H = 387   |
| 437 | M+H = 324,1   | 667 | M+H = 387   |
| 438 | M+H = 322,1   | 668 | M+H = 380   |
| 439 | M+H = 320,1   | 669 | M+H = 380   |
| 440 | M+H = 334,1   | 670 | M+H = 398   |
| 442 | M+H = 297,1   | 671 | M+H = 398   |
| 446 | M+H = 275,2   | 672 | M+H = 381   |
| 448 | M+H = 361,1   | 673 | M+H = 381   |
| 449 | M+H = 325,1   | 674 | M+H = 363   |
| 459 | M+H = 364,2   | 675 | M+H = 404   |
| 460 | M+H = 378,2   | 676 | M+H = 377   |
| 465 | M+H = 365,1   | 677 | M+H = 361   |
| 467 | M+H = 369,1   | 678 | M+H = 374   |
| 468 | M+H = 417,1   | 679 | M+H = 361   |
| 469 | M+H = 324,1   | 680 | M+H = 377   |
| 470 | M+H = 380,1   | 681 | M+H = 361   |
| 471 | M+H-tBu=423,1 | 682 | M+H = 415   |
| 472 | M+H = 382,2   | 683 | M+H = 372   |
| 473 | M+H = 396,1   | 684 | M+H = 387   |
| 475 | M+H = 381,2   | 685 | M+H = 407   |
| 476 | M+H = 396,2   | 686 | M+H = 404   |
| 477 | M+H = 421,1   | 687 | M+H = 372   |
| 478 | M+H = 457,1   | 688 | M+H = 355   |
| 479 | M+H = 436,2   | 689 | M+H = 355   |

|     |             |     |             |
|-----|-------------|-----|-------------|
| 480 | M+H = 436,2 | 690 | M+H = 355   |
| 481 | M+H = 422,2 | 691 | M+H = 356   |
| 484 | M+H = 379,2 | 692 | M+H = 356   |
| 485 | M+H = 398,2 | 693 | M+H = 371   |
| 486 | M+H = 354,1 | 694 | M+H = 398   |
| 487 | M+H = 310,1 | 695 | M+H = 398   |
| 488 | M+H = 338,1 | 696 | M+H = 371   |
| 489 | M+H = 336,1 | 697 | M+H = 356   |
| 490 | M+H = 340,1 | 698 | M+H = 356   |
| 491 | M+H = 313,1 | 702 | M+H = 338   |
| 492 | M+H = 410,1 | 703 | M+H = 326   |
| 493 | M+H = 411,1 | 704 | M+H = 368   |
| 495 | M+H = 410,1 | 705 | M+H = 336   |
| 496 | M+H = 368,1 | 706 | M+H = 350   |
| 497 | M+H = 368,1 | 715 | M+H = 378,1 |
| 498 | M+H = 368,1 | 716 | M+H = 371   |
| 499 | M+H = 340,1 | 720 | M+H = 377   |
| 500 | M+H = 430,1 | 721 | M+H = 379   |
| 501 | M+H = 416,1 | 722 | M+H = 394   |
| 502 | M+H = 326,1 | 725 | M+H = 364   |
| 503 | M+H = 442,2 | 726 | M+H = 364   |
| 504 | M+H = 412,2 | 728 | M+H = 394   |
| 505 | M+H = 352,1 | 729 | M+H = 394   |
| 506 | M+H = 394,1 | 730 | M+H = 371   |
| 507 | M+H = 408,2 | 731 | M+H = 401   |
| 508 | M+H = 412,1 | 732 | M+H = 371   |
| 509 | M+H = 368,1 | 733 | M+H = 401   |
| 510 | M+H = 394,2 | 734 | M+H = 366   |
| 511 | M+H = 396,2 | 735 | M+H = 366   |
| 512 | M+H = 398,2 | 736 | M+H = 394   |
| 513 | M+H = 408,2 | 737 | M+H = 396   |
| 514 | M+H = 371,1 | 738 | M+H = 367   |

Пример 12.

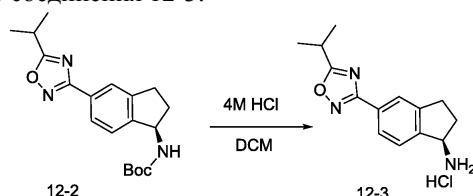
Синтез соединения 142.

1. Синтез промежуточного соединения 12-2:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидаил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (50,0 г, 172 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (500 мл) прибавляли 2-метилпропаноил 2-метилпропаноат (28,5 г, 180 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч с последующим нагреванием при 100°C в течение 6 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (500 мл), промывали водой (300 мл) и соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/9) с получением 47 г (79%) трет-бутил N-[(1R)-5-[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

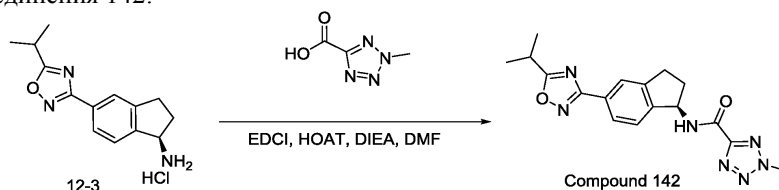
2. Синтез промежуточного соединения 12-3:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-

ил]карбамата (21,2 г, 61,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (400 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 155 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и твердое вещество собирали и сушили с получением 16,3 г (83%) (1R)-5-[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина гидрохлорида в виде белого твердого вещества.

### 3. Синтез соединения 142:



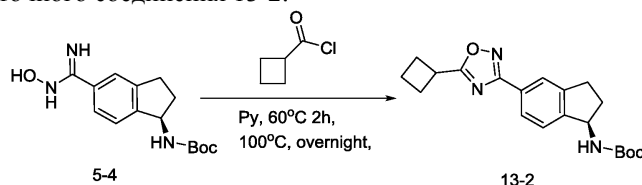
К раствору 2-метил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-карбоновой кислоты (37,8 г, 295 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (500 мл) добавляли HOAt (40,1 г, 295 ммоль, 1,5 экв.), EDCI (56,7 г, 296 ммоль, 1,50 экв.), DIEA (102 г, 785 ммоль, 4,0 экв.) и (1R)-5-[5-(пропан-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина гидрохлорида (55,0 г, 197 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч и в сочетании с 4 другими порциями, полученными по той же методике (3,6, 35,7, 197 и 197 ммоль по шкале амина SM) для дальнейшей обработки. К объединенным растворам прибавляли воду. Осадок собирают фильтрованием, промывали больше водой и повторно растворяли в ДХМ. Раствор ДХМ промывали водой и насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 210 г (R)-N-(5-(5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метил-2Н-тетразол-5-карбоксамид (соединение 142) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  354 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-д, ч./млн)  $\delta$  7,97 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,93 (дд,  $J=7,9$ , 1,1 Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,77 (к,  $J=7,9$  Гц, 1H), 4,42 (с, 3H), 3,26 (гепт,  $J=7,0$  Гц, 1H), 3,10 (ддд,  $J=16,2$ , 8,7, 3,9 Гц, 1H), 2,97 (дт,  $J=16,1$ , 8,0 Гц, 1H), 2,83-2,65 (м, 1H), 2,02 (дт,  $J=13,0$ , 8,1 Гц, 1H), 1,44 (д,  $J=7,0$  Гц, 6H).

### Пример 13.

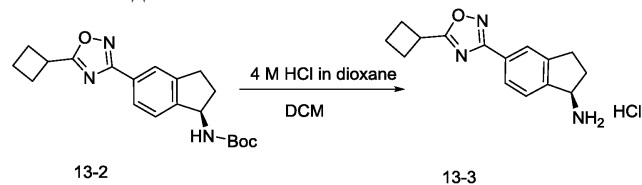
#### Синтез соединения 143.

##### 1. Синтез промежуточного соединения 13-2:



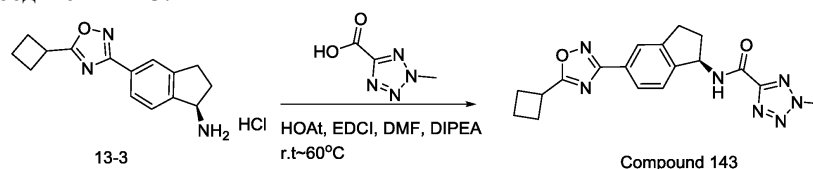
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (4 г, 13,7 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (80 мл) прибавляли циклобутанкарбонилхлорид (2 г, 16,9 ммоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали до 60°C в течение 3 ч, а затем 100°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 5/95) с получением 3,3 г (68%) трет-бутил N-[(1R)-5-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

##### 2. Синтез промежуточного соединения 13-3:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (3 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (60 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 21 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, и осадок собирали и сушили с получением 2 г (81%) (1R)-5-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина гидрохлорида в виде белого твердого вещества.

##### 3. Синтез соединения 143:



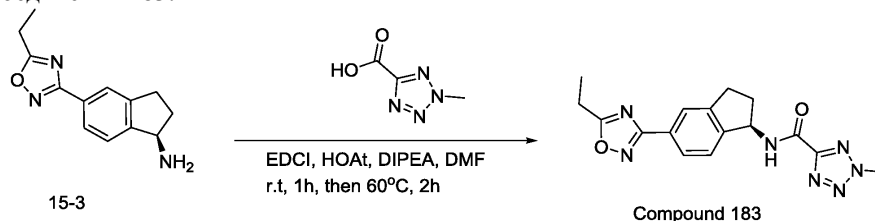
К раствору 2-метил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-карбоновой кислоты (1,0 г, 7,8 ммоль, 1,3 экв.) в ДМФА

(100 мл) добавляли (1R)-5-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорид (1,8 г, 6,2 ммоль, 1,0 экв.), HOAt (1,5 г, 11,0 ммоль, 1,8 экв.), EDCI (2,1 г, 11,0 ммоль, 1,8 экв.) и DIEA (4,0 г, 31,0 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин и прибавляли EA (100 мл) и воду (100 мл). Водный слой трижды экстрагировали EA (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колонкой C18 с ACN:H<sub>2</sub>O (35:65) в качестве элюента с получением 946 мг (42%) (R)-N-(5-(5-циклобутил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамида (соединение 143) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 366,0 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub> м.д.): δ 8,01-7,88 (м, 2H), 7,44 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,74 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 3H), 3,97-3,79 (м, 1H), 3,26-3,09 (м, 1H), 3,00 (дд, J=16,1, 8,4 Гц, 1H), 2,75-2,45 (м, 5H), 2,32-2,05 (м, 3H).

Пример 14.

Синтез соединения 183:



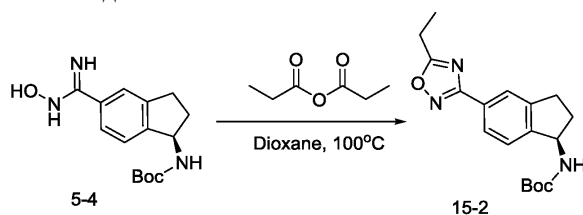
К раствору 2-метил-2H-1,2,3,4-тетразол-5-карбоновой кислоты (5 г, 39,0 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (150 мл) добавляли HOAt (9,6 г, 70,5 ммоль, 1,8 экв.), EDCI (13,5 г, 70,4 ммоль, 1,0 экв.), DIEA (19,2 г, 148,2 ммоль, 3,80 экв.) и раствор (1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (9,0 г, 39,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (50 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры, и выливали в ДХМ (1 л) и воду (1 л). Водный слой пять раз экстрагировали ДХМ (500 мл). Объединенные органические слои пять раз промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 2/3) с получением 8,7 г (66%) (R)-N-(5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамида (соединение 183) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 340 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,89-7,76 (м, 2H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,58 (к, J=8,2 Гц, 1H), 4,41 (с, 3H), 3,14-2,80 (м, 4H), 2,47-2,38 (м, 1H), 2,13 (дк, J=12,5, 8,7 Гц, 1H), 1,31 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 15.

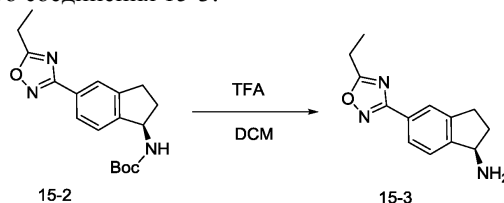
Синтез соединения 184.

1. Синтез промежуточного соединения 15-2:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (16 г, 54,9 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (300 мл) прибавляли пропаноилпропаноат (8,4 г, 64,5 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 105°C в течение 8 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 1/9) с получением 17,5 г (97%) трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

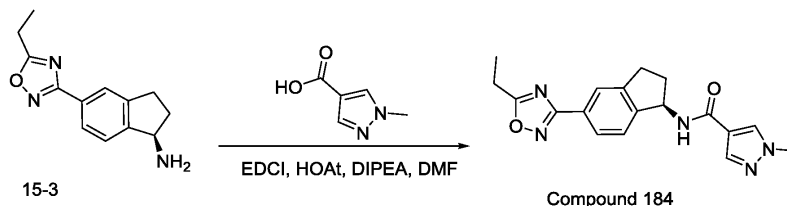
2. Синтез промежуточного соединения 15-3:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (17,6 г, 53,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (120 мл) прибавляли ТФУ (24 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь выливали в этанол (50 мл) и воду (5 мл), и pH доводили до 12 с помощью раствора гидроксида на-

трия (2N). Смесь затем трижды экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 11,2 г (1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина в виде масла коричневого цвета.

### 3. Синтез соединения 184:



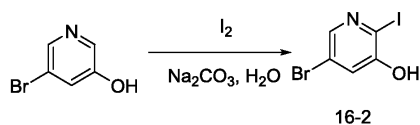
К раствору 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (6,1 г, 48,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (300 мл) добавляли DIEA (12,6 г, 97,5 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (19,8 г, 145,8 ммоль, 3,0 экв.) и EDCI (28 г, 146,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 15 мин, а затем прибавляли (1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (11,2 г, 48,9 ммоль, 1,0 экв.). Смесь затем перемешивали в течение 3 ч, разбавляли ДХМ, трижды промывали раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 74/26) с получением промежуточного продукта. Промежуточный продукт растирали со смесью ЕА и РЕ (1/10) с получением 14,5 г (88%) (R)-N-(5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединение 184) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  338 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО, 300 МГц, м.д.):  $\delta$  8,41 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 8,16 (1H, с), 7,91-7,79 (3H, м), 7,34 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 5,53 (1H, к,  $J=8,3$  Гц), 3,84 (3H, с), 3,13-2,81 (4H, м), 2,44 (1H, дд,  $J=7,9, 4,7$  Гц), 1,95 (1H, м), 1,33 (3H, т,  $J=7,5$  Гц).

### Пример 16.

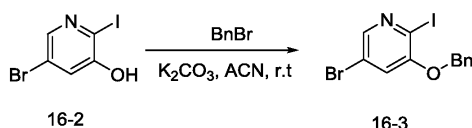
#### Синтез соединения 196.

##### 1. Синтез промежуточного соединения 16-2:



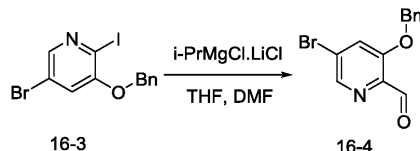
К раствору 5-бромпиридин-3-ола (25 г, 144 ммоль, 1,0 экв.) в воде (500 мл) порциями добавляли карбонат натрия (45,9 г, 434 ммоль, 3,0 экв.) и  $\text{I}_2$  (36,6 г, 144 ммоль, 1,00 экв.) в течение периода 3 ч. Смесь перемешивали в течение 1 ч и довели до pH 7 с помощью соляной кислоты (2N). Полученный осадок собирали и сушили с получением 39 г (91%) 5-бром-2-иодпиридин-3-ола в виде белого твердого вещества.

##### 2. Синтез промежуточного соединения 16-3:



К раствору 5-бром-2-иодпиридин-3-ола (39,5 г, 132 ммоль, 1,1 экв.) в ACN (600 мл) прибавляли карбонат калия (54,5 г, 396 ммоль, 3,0 экв.) и BnBr (23,6 г, 138 ммоль, 1,05 экв.) по каплям с перемешиванием при  $0^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5,5 ч, охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , и погасили прибавлением по каплям воды при  $0^\circ\text{C}$ . Твердые вещества собирали фильтрованием и растирали с 5% ЕА в РЕ (100 мл) с получением 44,4 г (86%) 3-(бензилокси)-5-бром-2-иодпиридина в виде белого твердого вещества.

##### 3. Синтез промежуточного соединения 16-4:



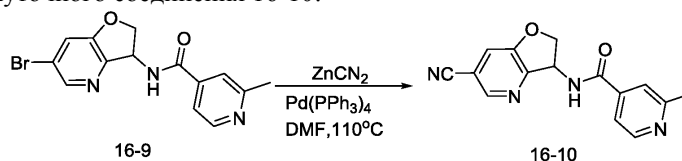
[1] К раствору 3-(бензилокси)-5-бром-2-иодпиридин (40 г, 103 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 л), охлажденному до  $-20^\circ\text{C}$ , по каплям прибавляли  $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (1,3 М в ТГФ, 87 мл, 103 ммоль, 1,1 экв.).

Смесь перемешивали при  $-20^\circ\text{C}$  в течение 2 ч и прибавляли ДМФА (11,2 г, 154 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., охлаждали до  $-20^\circ\text{C}$  и погасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученный раствор дважды экстрагировали ЕА (500 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентри-



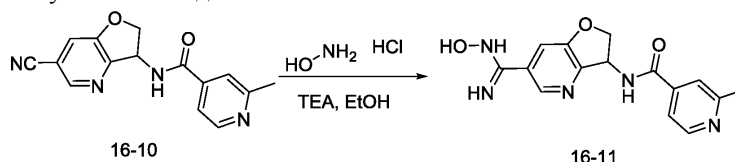
К раствору 2-метилпиридин-4-карбоновой кислоты (306 мг, 2,3 ммоль, 1,3 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли НАТУ (981 мг, 2,6 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (666 мг, 5,2 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин до прибавления 6-бром-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-амин (370 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.). Смесь затем перемешивали в течение 2 ч и выливали в ЕА и воду. Водный слой дважды экстрагировали ЕА (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (MeOH/ДХМ, 1/10) с получением 440 мг (77%) N-[6-бром-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета.

9. Синтез промежуточного соединения 16-10:



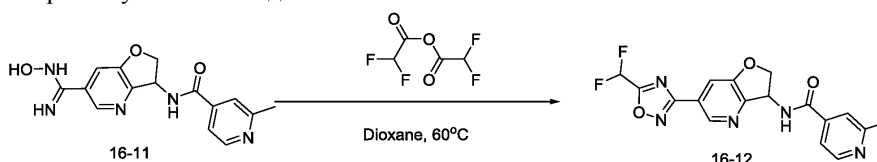
К раствору N-[6-бром-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида (700 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли  $Zn(CN)_2$  (243 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) и  $Pd(PPh_3)_4$  (242 мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (80 мл), дважды промывали водой (40 мл) и солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ДХМ, 1/15) с получением 400 мг (68%) N-[6-циано-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

10. Синтез промежуточного соединения 16-11:



К раствору N-[6-циано-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида (50 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли  $NH_2OH \cdot HCl$  (25 мг, 0,36 ммоль, 2,3 экв.) и TEA (55 мг, 0,54 ммоль, 3,05 экв.). Смесь перемешивали 75°C в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 50 мг N-[6-(N-гидроксикарбамимидаил)-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида в виде твердого вещества желтого цвета.

11. Синтез промежуточного соединения 16-12:



К раствору N-[6-(N-гидроксикарбамимидаил)-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида (300 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) прибавляли 2,2-дифторацетил-2,2-дифторацетат (416 мг, 2,39 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (CombiFlash-1): колонка, силикагель C18; подвижная фаза, вода (0,5%  $NH_4HCO_3$ )/ACN=95/5, повышая к воде (0,5%  $NH_4HCO_3$ )/ACN=75/25 в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Эта очистка дала 120 мг (30%) N-[6-[5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  374 (M+H).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , м.д.):  $\delta$  8,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,54 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,24 (т, J=51,8 Гц, 1H), 5,86 (дд, J=9,2, 5,7 Гц, 1H), 5,05 (т, J=9,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=10,1, 5,7 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H).

12. Синтез соединения 196:



N-[6-[5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2Н,3Н-фууро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамид (90 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (препаративная ВЭЖХ 009): колонка, CHIRALPAK IA, 2,12\*15 см, 5 мкм; подвижная фаза, гексан и этанол (выдерживали 50,0% этанола в течение 13 мин); детектор УФ 220/254 нм. Эта очистка привела к 37,4 мг (42%) (S)-N-[6-[5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-2,3-дигидрофуоро[3,2-б]пиридин-3-ил]-2-метилпиридин-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества.



b)пиридин-3-ил)-2-метилизоникотинамида (соединение 196) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  374 (M+H).

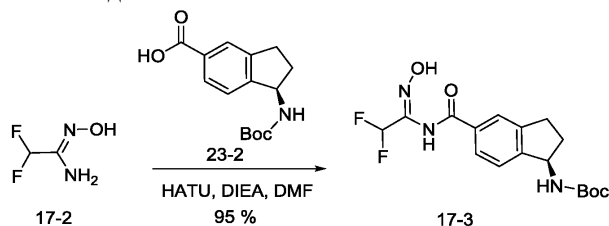
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , ч./млн):  $\delta$  8,82 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,54 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,87 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,24 (т,  $J=51,8$  Гц, 1H), 5,86 (дд,  $J=9,2, 5,7$  Гц, 1H), 5,05 (т,  $J=9,6$  Гц, 1H), 4,60 (дд,  $J=10,1, 5,7$  Гц, 1H), 2,59 (с, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 196:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 187          | M+H = 338       |
| 188          | M+H = 338       |
| 196          | M+H = 374       |

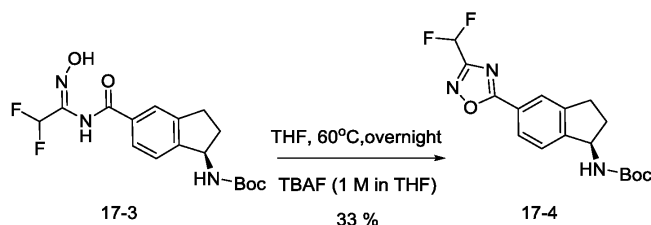
температура, в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и подвергли азеотропной перегонке с ТГФ с получением 37 г (Z)-2,2-дифтор-N'-гидроксиацетимида в виде жидкости зеленого цвета.

## 2. Синтез промежуточного соединения 17-3:



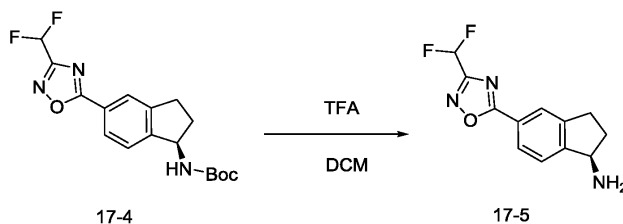
К раствору (1R)-1-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (2,0 г, 7,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли DIEA (2,8 г, 21,7 ммоль, 3,0 экв.), HATU (4,11 г, 10,8 ммоль, 1,50 экв.) и (Z)-2,2-дифтор-N'-гидроксиацетимидамид (2,38 г, 21,6 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч и выливали в насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл). Полученный раствор дважды экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 3/2) с получением 2,52 г (95%) трет-бутил N-[(1R)-5-[[[(Z)-2,2-дифтор-1-(гидроксиимино)этил]карбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества коричневого цвета.

## 3. Синтез промежуточного соединения 17-4:



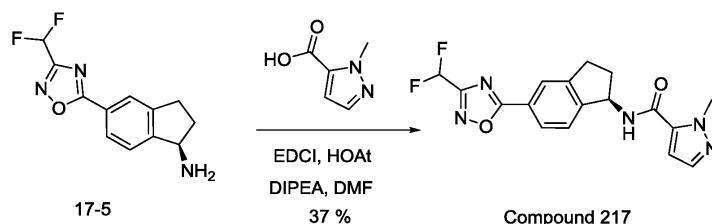
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-[[[(Z)-2,2-дифтор-1-(гидроксиимино)этил]карбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (1,53 г, 4,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (70 мл) прибавляли ТВАФ (1М в ТГФ, 8,3 мл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/3) с получением 490 мг (33%) трет-бутил N-[(1R)-5-[3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества светло-оранжевого цвета.

## 4. Синтез промежуточного соединения 17-5:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-[3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (490 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и повторно растворяли в ТГФ и воде. pH раствора доводили до 12 с помощью NaOH (2 н.) и четыре раза экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением 500 мг (1R)-5-[3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин в виде масла зеленого цвета.

## 5. Синтез соединения 217:



К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (30 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (62 мг, 0,48 ммоль, 2,00 экв.), EDCI (138 мг, 0,72 ммоль, 3,00 экв.) и HOAt (98 мг, 0,72 ммоль, 3,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин и прибавляли (1R)-5-[3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (60 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч, фильтровали для удаления твердого осадка и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (35,0% ACN до 55,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Эта очистка дала 31,4 мг (37%) (R)-N-(5-[3-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 217) в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС) m/z 360 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 300 МГц, δ м.д.): δ 8,10-8,07 (2H, м), 7,56-7,48 (2H, м), 7,25-6,90 (1H, т, J=52,2), 6,84 (1H, с), 5,72-5,67 (1H, т, J=8,1), 4,19 (3H, с), 3,25-3,10 (1H, м), 3,07-2,99 (1H, м), 2,75-2,59 (1H, м), 2,21-2,02 (1H, м).

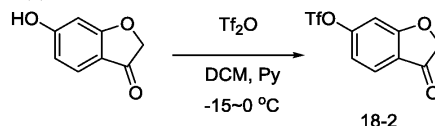
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 217:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 213          | M+H = 374     |
| 215          | M+H = 361     |
| 216          | M+H = 362     |

## Пример 18.

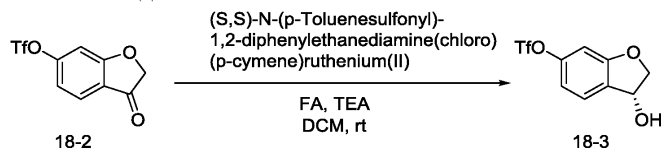
## Синтез соединения 222.

## 1. Синтез промежуточного соединения 18-2:



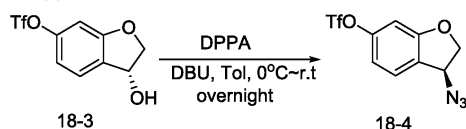
К раствору 6-гидрокси-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-она (100 г, 666,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2,5 л) прибавляли пиридин (158 г, 2,0 моль, 3,0 экв.). Смесь охлаждали до -10°C и раствор трифторметансульфонилтрифторметансульфоната (300 г, 1,1 моль, 1,6 экв.) в ДХМ (0,5 л) по каплям прибавляли в течение периода 2 ч. Смесь затем перемешивали при 0-4°C в течение 3 ч, погасили водой (1 л) и трижды экстрагировали дихлорметаном (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали лимонной кислотой (1N, 500 мл), насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (500 мл) и соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 194,5 г 3-оксо-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-илтрифторметансульфоната в виде твердого вещества черного цвета. Черное твердое вещество использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. HPMC (ЭС) m/z 285 (M+H).

## 2. Синтез промежуточного соединения 18-3:



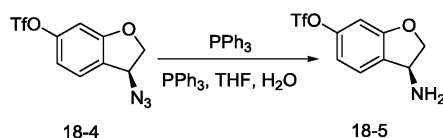
К муравьиной кислоте (107,3 г, 2,3 моль, 3,5 экв.) в круглодонной колбе, охлажденной до 0°C, по каплям прибавляли ТЕА (76 г, 751,1 ммоль, 2,3 экв.) с перемешиванием в течение периода 30 ми. К данной смеси добавляли раствор 3-оксо-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-илтрифторметансульфоната (194,5 г, 666,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (4 л) и (S,S)-N-(п-толуолсульфонил)-1-2-дифенилэтандиамина(хлор)(п-кумол)рутения(II) (6,45 г, 10,1 ммоль, 0,015 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи и добавляли дополнительное количество (S,S)-N-(п-толуолсульфонил)-1-2-дифенилэтандиамина(хлор)(п-кумол)рутения(II) (2 г, 3,2 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 дня выливали в воду, перемешивали в течение 30 мин и фильтровали для удаления твердого побочного продукта. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ (1 л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 208 г (3R)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-илтрифторметансульфоната в виде масла темно-коричневого цвета. Темно-коричневое масло использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. НРМС (ЭС)  $m/z$  267 (M+H).

## 3. Синтез промежуточного соединения 18-4:



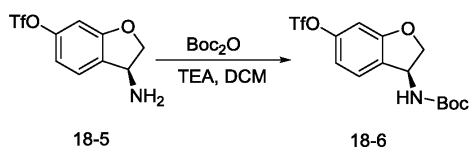
К раствору (3R)-3-гидрокси-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-илтрифторметансульфоната (208 г, 665,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (2,5 л), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли DPPA (228,8 г, 831,9 ммоль, 1,25 экв.) и DBU (151,7 г, 998,249 ммоль, 1,50 экв.) в течение периода 50 мин. Смесь перемешивали в течение ночи, выливали в ЕА (2 л) и воду (1 л), перемешивали в течение 30 мин и трижды экстрагировали ЕА (500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 5/95) с получением 162 г (3S)-3-азидо-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-илтрифторметансульфоната в виде масла желтого цвета.

## Синтез промежуточного соединения 18-5:



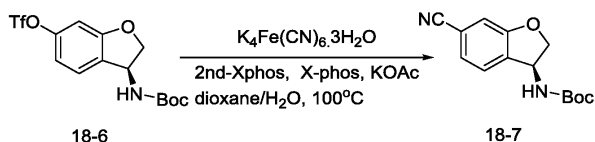
К раствору (3S)-3-азидо-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-илтрифторметансульфоната (162,4 г, 525,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,5 л) медленно прибавляли  $\text{PPh}_3$  (165,2 г, 629,9 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, выливали в воду (300 мл), нагревали до 50°C в течение 4 ч, разбавляли ЕА (800 мл), трижды промывали водой (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 338,5 г (3S)-3-амино-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-илтрифторметансульфоната в виде масла темно-красного цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ЭС)  $m/z$  267 (M+H-17).

## 5. Синтез промежуточного соединения 18-6:



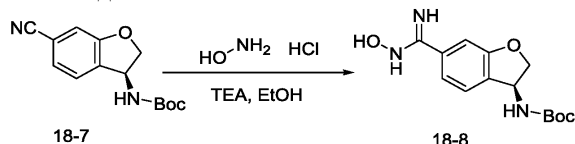
К раствору (3S)-3-амино-2,3-дигидро-1-бензофуран-6-илтрифторметансульфоната (338 г, темно-красное масло с предыдущей стадии, 0,52 моль, 1,0 экв.) в ДХМ (3 л), охлажденному до 0°C, добавляли ТЕА (158 г, 1,6 моль, 3,0 экв.) и по каплям раствор  $\text{Boc}_2\text{O}$  (228 г, 1,0 моль, 2,0 экв.) в ДХМ (500 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, дважды промывали водой (2 л), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/РЕ, 4/6) с получением 101,2 г трет-бутил N-[(3S)-6-[трифторметан]сульфониокси]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  328 (M+H-56).

## 6. Синтез промежуточного соединения 18-7:



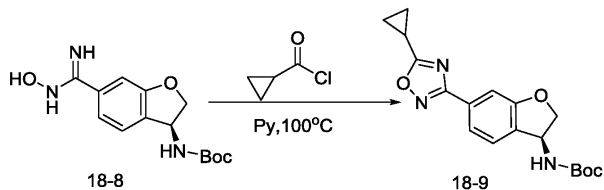
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-[трифторметан]сульфонилокси]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (62,3 г, 162,5 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (620 мл) добавляли  $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$  (34,3 г, 81,3 ммоль, 0,5 экв.), предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (1,9 г, 2,4 ммоль, 0,015 экв.), X-Phos (1,2 г, 2,4 ммоль, 0,015 экв.), KOAc (31,9 г, 325,0 ммоль, 2,0 экв.) и воду (620 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч, охлаждали до комн. темп. и в сочетании с другими порциями (всего 100 г трифлата SM). Полученный раствор выливали в ЕА (1 л) и солевой раствор (500 мл), и твердые вещества удаляли фильтрованием. Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом (600 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (600 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 15/85) с получением промежуточного продукта. Промежуточный продукт очищали смесью EtOH и воды (3/2) с получением 45 г (23% за 6 стадий) трет-бутил N-[(3S)-6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества после фильтрования и сушки. НРМС (ЭС)  $m/z$  261 (M+H). Chiral\_SFC: 98,6% ee, CHIRALPAK AD-H (4,6\*100 мм, 5 мкм),

## 7. Синтез промежуточного соединения 18-8:



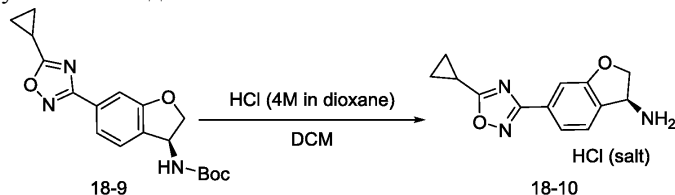
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (11 г, 42,3 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (240 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (5,8 г, 84,0 ммоль, 2,0 экв.) и TEA (10,7 г, 105,7 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при 55°C в течение 4 ч, охлаждали до комн. темп., объединяли с предыдущей порцией (300 мг, 1,2 ммоль нитрила SM), и концентрировали при пониженном давлении. Смесь растворяли в ЕА (500 мл), дважды промывали водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 12,8 г трет-бутил N-[(3S)-6-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт белого твердого вещества использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. НРМС (ЭС)  $m/z$  294 (M+H).

## 8. Синтез промежуточного соединения 18-9:



К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (16 г, 54,6 ммоль, 1,0 экв.) в пиридин (200 мл) прибавляли циклопропанкарбонилхлорид (6,3 г, 59,8 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении, растворяли в ЕА (500 мл) и выливали в насыщенный раствор  $NH_4Cl$  (500 мл). Водный слой четыре раза экстрагировали ЕА (500 мл) и объединенные органические слои четыре раза промывали раствором  $NH_4Cl$  (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/3) с получением 17 г (91%) трет-бутил N-[(3S)-6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. НРМС (ЭС)  $m/z$  288 (M+H-56).

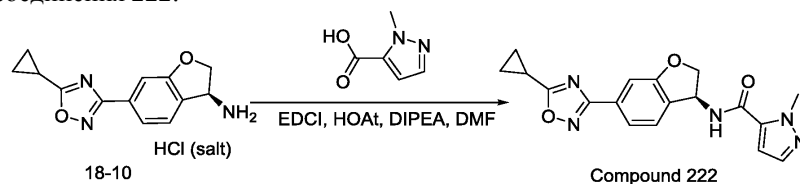
## 9. Синтез промежуточного соединения 18-10:



К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (17 г, 49,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (500 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 125 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и разбавляли смесью ЕА и РЕ

(1,1 л, 1/10). Твердые вещества собирали и сушили с получением 13,5 г (97%) (3S)-6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  227 (M+H-17).

#### 10. Синтез соединения 222:



К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (8,2 г, 64,9 ммоль, 1,3 экв.) в ДМФА (200 мл) добавляли (3S)-6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорид (14 г, 50,1 ммоль, 1,0 экв.), HOAt (10,9 г, 79,9 ммоль, 1,6 экв.), EDCI (15,4 г, 80,1 ммоль, 1,6 экв.) и DIEA (32,3 г, 249,5 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и выливали в ДХМ (200 мл) и воду (200 мл). Водный слой пять раз экстрагировали ДХМ (200 мл). Объединенные органические слои шесть раз промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и растирали с ACN с получением 12,2 г (69%) (S)-N-(6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 222) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  352 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , м.д.)  $\delta$  9,12 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,56 (дд,  $J=7,8, 1,4$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 5,82 (тд,  $J=8,3, 5,1$  Гц, 1H), 4,85 (т,  $J=9,4$  Гц, 1H), 4,46 (дд,  $J=9,7, 5,2$  Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,41 (тт,  $J=8,2, 4,8$  Гц, 1H), 1,35-1,25 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 2H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 222:

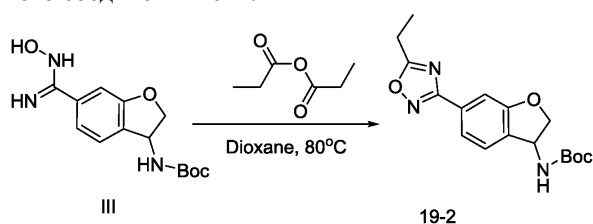
| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ | Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| 155          | M+H = 340       | 239          | M-H=338         |
| 156          | M+H = 340       | 262          | M-H=329         |
| 157          | M+H = 340       | 265          | M+H = 329       |
| 158          | M+H = 340       | 266          | M+H = 343       |
| 159          | M+H = 341       | 267          | M+H = 330       |
| 160          | M+H = 341       | 268          | M+H = 344       |
| 161          | M+H = 341       | 269          | M+H = 343       |
| 162          | M+H = 340       | 270          | M+H = 343       |
| 163          | M+H = 340       | 271          | M+H = 331       |
| 166          | M+H = 327       | 339          | M+H = 341       |
| 167          | M+H = 327       | 340          | M+H = 341       |
| 190          | M+H = 376       | 346          | M+H = 327       |
| 191          | M+H = 376       | 347          | M+H = 327       |
| 192          | M+H = 377       | 402          | M+H = 323       |
| 193          | M+H = 377       | 403          | M+H = 323       |
| 197          | M-H=362         | 404          | M+H = 348       |
| 198          | M-H=362         | 441          | M-H=330,1       |
| 199          | M-H=326         | 443          | M+H = 274,1     |
| 200          | M-H=326         | 444          | M+H = 296,1     |
| 205          | M+H = 363       | 445          | M+H = 277,1     |
| 206          | M+H = 363       | 447          | M+H = 299,1     |
| 207          | M+H = 376       | 450          | M+Na=282        |
| 208          | M+H = 376       | 453          | M+H = 363,1     |
| 209          | M+H = 376       | 454          | M+H = 327,1     |
| 210          | M+H = 376       | 455          | M+H = 341       |
| 211          | M-H=324         | 456          | M+H = 353,1     |
| 212          | M-H=324         | 457          | M+H = 286       |
| 218          | M+H = 362       | 458          | M+H = 300       |
| 219          | M-H=360         | 461          | M+H = 300       |
| 220          | M+H = 352       | 462          | M+H = 367       |
| 221          | M+H = 352       | 463          | M+H = 353       |
| 223          | M+H = 356       | 464          | M+H = 341       |

|     |           |     |           |
|-----|-----------|-----|-----------|
| 224 | M+H = 356 | 466 | M+H = 367 |
| 225 | M+H = 370 | 701 | M+H = 388 |
| 226 | M+H = 370 | 707 | M+H = 389 |
| 227 | M+H = 370 | 708 | M+H = 389 |
| 229 | M-H=338   | 709 | M+H = 389 |
| 230 | M+H = 354 | 710 | M+H = 389 |
| 231 | M+H = 354 | 711 | M+H = 382 |
| 232 | M+H = 366 | 712 | M+H = 382 |
| 233 | M+H = 366 | 713 | M+H = 383 |
| 234 | M-H=352   | 714 | M+H = 383 |
| 235 | M+H = 354 | 717 | M+H = 352 |
| 236 | M+H = 352 | 718 | M+H = 353 |
| 237 | M+H = 352 | 719 | M+H = 353 |

## Пример 19.

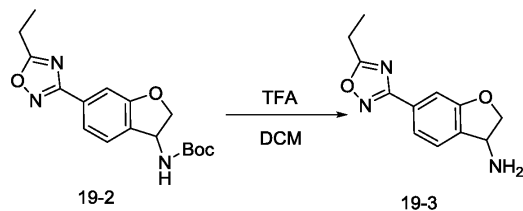
## Синтез соединения 228.

## 1. Синтез промежуточного соединения 19-2:



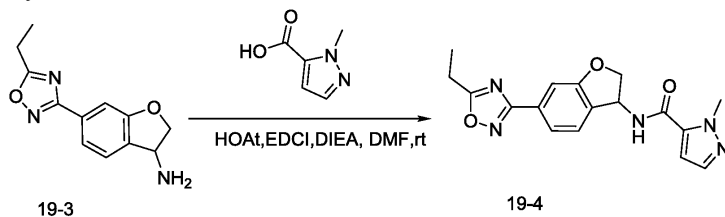
К раствору трет-бутил N-[6-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (3 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (30 мл) прибавляли пропаноилпропаноат (2,7 г, 20,5 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 7 ч, охлаждали до комн. темп., и выливали в ЕА (100 мл) и воду (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/3) с получением 1,9 г (56%) трет-бутил N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

## 2. Синтез промежуточного соединения 19-3:



К раствору трет-бутил N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (1,9 г, 5,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) прибавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и растворяли в воде (100 мл). Затем pH смеси доводили до 7 с помощью насыщенного раствора гидрокарбоната натрия и дважды экстрагировали (100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,3 г (98%) 6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амина в виде масла коричневого цвета.

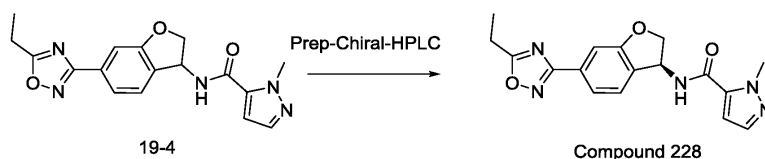
## 3. Синтез промежуточного соединения 19-4:



К раствору 6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амина (100 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (54,5 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.), HOAt (176,6 мг, 1,0 ммоль, 3,0 экв.), EDCI (249 мг, 1,3 ммоль, 3,0 экв.) и DIEA (112 мг, 0,9 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч, и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (0,05% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) и ACN (30,0% ACN до 50,0% в течение 8 мин); детектор, УФ

220 нм. Эта очистка дала 90 мг (61%) N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

#### 4. Синтез соединения 228:



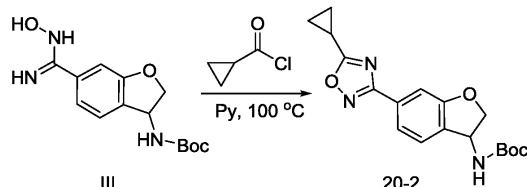
N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида (80 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-009: колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 250\*20 мм; подвижная фаза, Нех- и этанол (выдерживали 50,0% этанол в течение 9 мин); детектор, УФ 254/220 нм. Эта очистка дала 32,7 мг (41%) (S)-N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамида (соединение 228) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 340 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, ч./млн): δ 9,09 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=13,0, 1,7 Гц, 2H), 6,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,78 (тд, J=8,2, 5,2 Гц, 1H), 4,80 (т, J=9,3 Гц, 1H), 4,41 (дд, J=9,8, 5,3 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 2,97 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,6 Гц, 3H).

#### Пример 20.

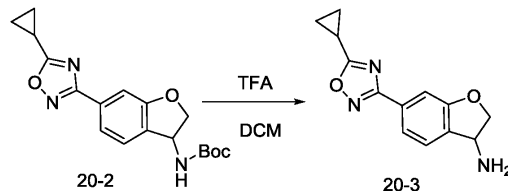
##### Синтез соединения 236.

#### 1. Синтез промежуточного соединения 20-2:



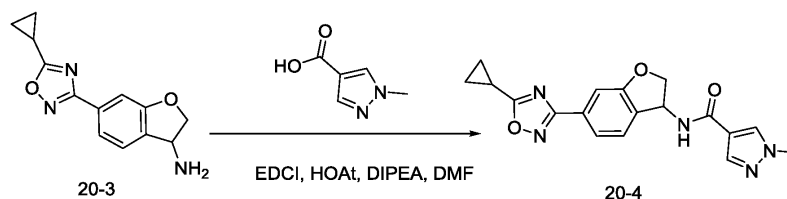
К раствору трет-бутил N-[6-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (3 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (50 мл) прибавляли циклопропанкарбонилхлорид (1,3 г, 12,4 ммоль, 1,2 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/9) с получением 1,47 г (42%) трет-бутил N-[6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

#### 2. Синтез промежуточного соединения 20-3:



К раствору трет-бутил N-[6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (1,47 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (25 мл) прибавляли ТФУ (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем охлаждали до 0°C. pH смеси затем доводили до 9 с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали пять раз этилацетат (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1 г 6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амина в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Белое твердое вещество с металлическим оттенком использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки.

#### 3. Синтез промежуточного соединения 20-4:

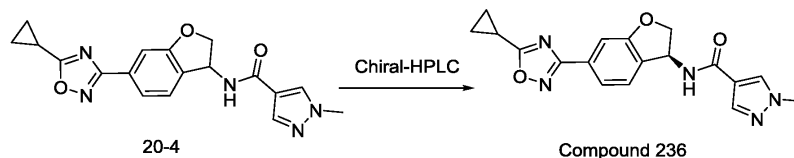


К раствору 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (78 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли HOAt (101 мг, 0,7 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (142 мг, 0,7 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (160 мг, 1,2 ммоль, 2,0 экв.) и 6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин (150 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и очищали с помощью препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (CombiFlash-1): колонка, силикагель C18; подвижная фаза, воде

(0,5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ACN=90/10, повышая к воде (0,5%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ )/ACN=70/30 в течение 15 мин; детектор, УФ 254 нм. Эта очистка привела к 120 мг N-[6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  352 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , ч./млн):  $\delta$  8,06 (с, 1H), 7,90 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J=7,8$ , 1,4 Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5,83 (дд,  $J=8,6$ , 4,7 Гц, 1H), 4,82 (дд,  $J=9,9$ , 8,6 Гц, 1H), 4,44 (дд,  $J=9,9$ , 4,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,32 (тт,  $J=8,2$ , 5,0 Гц, 1H), 1,29 (дт,  $J=7,7$ , 2,6 Гц, 2H), 1,25 (дт,  $J=5,1$ , 3,0 Гц, 2H).

#### 4. Синтез соединения 236:



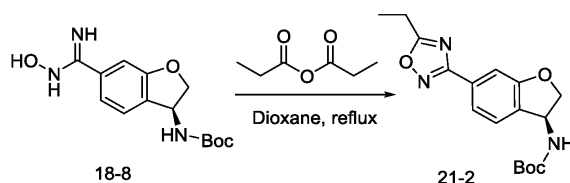
N-[6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамида (90 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (препаративная ВЭЖХ 009): колонка, Chiralpak IA, 2×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Нех- и этанол- (выдерживали 50,0% этанола в течение 15 мин); детектор УФ 220/254 нм,  $R_t=1,569$  мин. Это привело к 37,8 мг (42%) (S)-N-(6-(5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамида (соединение 236) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  352 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ , ч./млн):  $\delta$  8,06 (с, 1H), 7,90 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J=7,8$ , 1,4 Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5,83 (дд,  $J=8,6$ , 4,7 Гц, 1H), 4,82 (дд,  $J=9,9$ , 8,6 Гц, 1H), 4,44 (дд,  $J=9,9$ , 4,8 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,32 (тт,  $J=8,2$ , 5,0 Гц, 1H), 1,29 (дт,  $J=7,7$ , 2,6 Гц, 2H), 1,25 (дт,  $J=5,1$ , 3,0 Гц, 2H).

#### Пример 21.

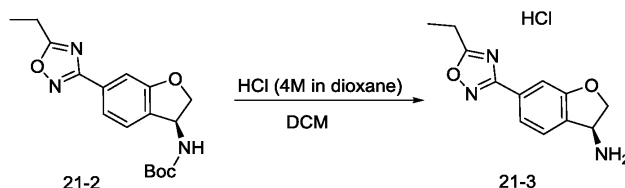
##### Синтез соединения 238.

##### 1. Синтез промежуточного соединения 21-2:



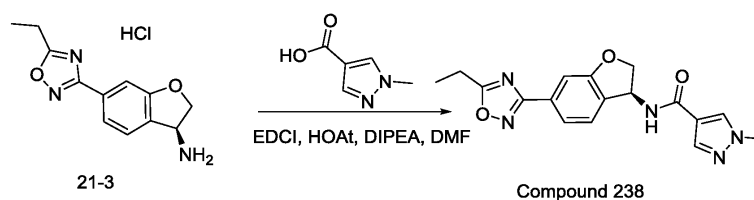
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (24,7 г, 84,2 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (700 мл) прибавляли пропаноилпропаноат (16,4 г, 126,0 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, разбавляли ЕА (500 мл), промывали водой (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 7/93) с получением 18,4 г (66%) трет-бутил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого порошка.

##### 2. Синтез промежуточного соединения 21-3:



К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (16,3 г, 49,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (350 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 122 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и разбавляли РЕ (100 мл). Твердое вещество собирали и сушили с получением 13,0 г соли (3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

##### 3. Синтез соединения 238:



К раствору гидрохлоридной соли (3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-



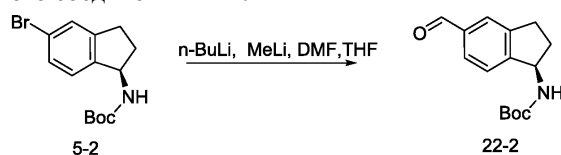
3-амин (9,0 г, 33,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (200 мл) добавляли HOAt (5,5 г, 40,4 ммоль, 1,2 экв.), DIEA (13,0 г, 100,6 ммоль, 3,0 экв.), EDCI (7,7 г, 40,2 ммоль, 1,2 экв.) и 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту (4,4 г, 34,9 ммоль, 1,04 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли EA (300 мл), трижды промывали водой (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт описанной выше методики объединяли с предыдущей порцией (2,4 г амина SM) и очищали ДХМ/РЕ с получением 12,0 г (S)-N-(6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединение 238) в виде белого твердого вещества после фильтрованием и сушки. НРМС (ЭС)  $m/z$  340 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , ч./млн):  $\delta$  8,71 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,57 (дд,  $J=7,7, 1,4$  Гц, 1H), 7,47 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=1,4$  Гц, 1H), 5,76 (тд,  $J=8,3, 5,3$  Гц, 1H), 4,80 (т,  $J=9,3$  Гц, 1H), 4,39 (дд,  $J=9,7, 5,2$  Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,99 (к,  $J=7,5$  Гц, 2H), 1,32 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Пример 22.

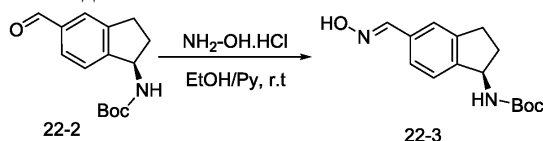
Синтез соединения 253.

1. Синтез промежуточного соединения 22-2:



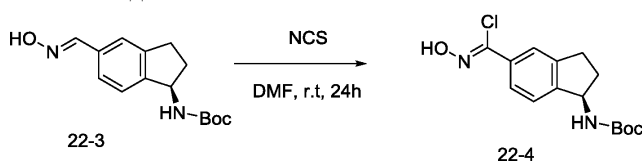
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (2 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл), охлажденному до  $-78^\circ\text{C}$ , по каплям прибавляли MeLi (4,8 мл, 1,6 М) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 15 мин и по каплям прибавляли n-BuLi (5,2 мл, 2,5 М). Смесь затем перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$  и по каплям прибавляли ДМФА (1,43 г, 19,2 ммоль, 3,0 экв.). Раствор перемешивали в течение 1 ч при  $-78^\circ\text{C}$ , погасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 1/10) с получением 1,5 г (90%) трет-бутил N-[(1R)-5-формил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества желтого цвета.

2. Синтез промежуточного соединения 22-3:



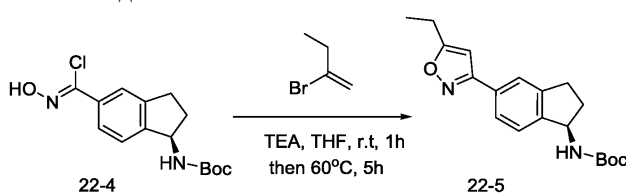
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-формил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (1,6 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.) в смеси этанола и пиридин (21 мл, 2/1) прибавляли  $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$  (509 мг, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,7 г трет-бутил N-[(1R)-5-[(1E)-(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

3. Синтез промежуточного соединения 22-4:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-[(1E)-(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (1,7 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15 мл) прибавляли NCS (977 мг, 7,3 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавляли EA (50 мл), дважды промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1,8 г (95%) трет-бутил N-[(1R)-5-[(1Z)-хлор(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде масла коричневого цвета.

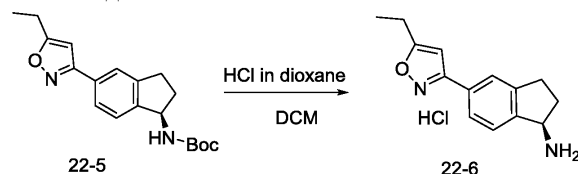
4. Синтез промежуточного соединения 22-5:



К раствору 2-бромбут-1-ена (2 г, 14,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли трет-бутил N-[(1R)-5-[(1Z)-хлор(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамат (955 мг, 3,1 ммоль, 1,1 экв.) и TEA (1,3 г, 12,9 ммоль, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 5 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли EA (200 мл), дважды промывали насыщенным рас-

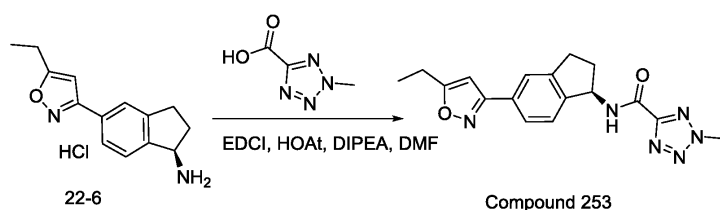
твором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/10) с получением 1,1 г (23%) трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества желтого цвета.

5. Синтез промежуточного соединения 22-6:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (1,08 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл) прибавляли соляную кислоту (4М в диоксане, 15 мл, 18,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением 870 мг (1R)-5-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

6. Синтез соединения 253:



К раствору (1R)-5-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорида (625 мг, 2,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли 2-метил-2H-1,2,3,4-тетразол-5-карбоновую кислоту (606 мг, 4,7 ммоль, 2,0 экв.), EDCI (909 мг, 4,7 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (643 мг, 4,7 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (1,53 г, 11,9 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, нагревали до 60°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. и выливали в ЕА (100 мл) и воду (100 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной флэш-ВЭЖХ со следующими условиями (IntelFlash-1): колонка, C18 силикагель; подвижная фаза,  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=1:3$ , повышая до  $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}=1:2$  в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Эта очистка привела к 758 мг (82%) (R)-N-(5-(5-этилизоксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-2-метил-2H-тетразол-5-карбоксамид (соединение 253) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  338 (M+H).

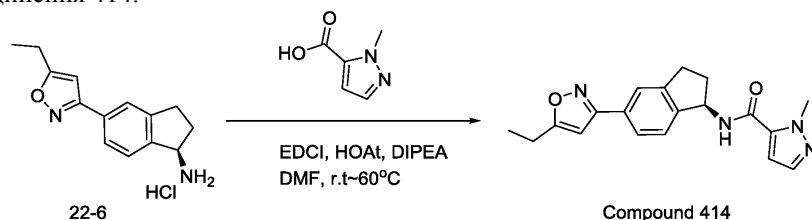
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , м.д.)  $\delta$  9,38 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,74 -7,59 (м, 2H), 7,29 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,79-6,71 (м, 1H), 5,56 (к,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,41 (с, 3H), 3,04 (ддд,  $J=16,0, 8,9, 3,3$  Гц, 1H), 2,96-2,69 (м, 3H), 2,41 (тд,  $J=8,1, 3,6$  Гц, 1H), 2,21-2,01 (м, 1H), 1,23 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 253:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ | Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| 137          | M+H = 334       | 416          | M+H = 324       |
| 138          | M+H = 334       | 417          | M+H = 338       |
| 252          | M+H = 325       | 418          | M+H = 324       |
| 413          | M+H = 337       | 431          | M+H = 337       |
| 414          | M+H = 337       | 432          | M+H = 323       |
| 415          | M+H = 338       |              |                 |

Пример 23.

Синтез соединения 414:



К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (166 мг, 1,3 ммоль, 1,7 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (566 мг, 4,4 ммоль, 5,8 экв.), EDCI (337 мг, 1,7 ммоль, 2,3 экв.) и HOAt (238 мг, 1,8 ммоль, 2,3 экв.). Смесь перемешивали 5 мин при комнатной температуре и прибавляли (1R)-5-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорид (200 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.). Затем смесь

перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода(10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (38,0% ACN до 52,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Эта очистка дала 111,4 мг (38%) (R)-N-(5-(5-этилизоксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пирозол-5-карбоксамида (соединение 414) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  337 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300МТu,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , м.д.):  $\delta$  7,76-7,63 (м, 2H), 7,49-7,34 (м, 2H), 6,81 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,57 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 5,64 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,17 (д,  $J=1,1$  Гц, 3H), 3,13 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,91-2,77 (м, 2H), 2,71-2,54 (м, 1H), 2,06 (м, 1H), 1,35 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

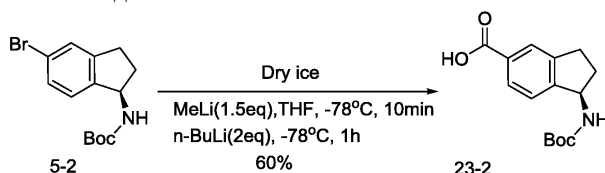
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 414:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ | Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| 137          | M+H = 334       | 415          | M+H = 338       |
| 138          | M+H = 334       | 416          | M+H = 324       |
| 252          | M+H = 335       | 417          | M+H = 338       |
| 253          | M+H = 339       | 418          | M+H = 324       |
| 413          | M+H = 337       | 432          | M+H = 323       |

#### Пример 24.

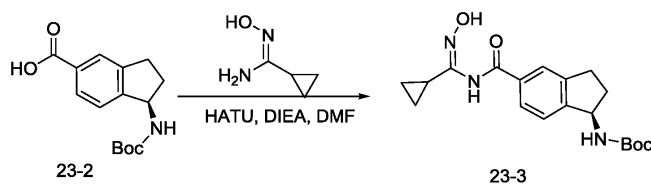
##### Синтез соединения 261.

##### 1. Синтез промежуточного соединения 23-2:



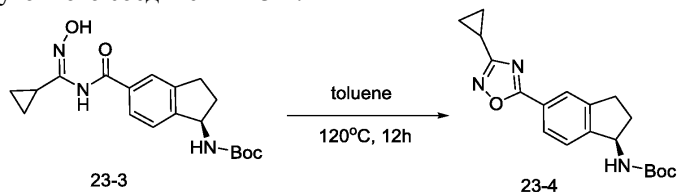
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (10 г, 32,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (300 мл), охлажденному до  $-78^\circ\text{C}$ , по каплям прибавляли MeLi (30,1 мл, 1,6 М, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 10 мин и по каплям прибавляли n-BuLi (25,7 мл, 2,5 М, 2,0 экв.) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали в течение дополнительного часа при  $-78^\circ\text{C}$  и прибавляли сухой лед (30 г). Смесь затем перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$  и погасили медленным прибавлением насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл) при  $-78^\circ\text{C}$ . Полученный раствор нагревали до комн. темп. и дважды экстрагировали EA (400 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и растирали со смесью EA, PE и диэтиловым эфиром (1/20/10) с получением 6,2 г (70%) (1R)-1-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

##### 2. Синтез промежуточного соединения 23-3:



К раствору (1R)-1-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоновой кислоты (1,5 г, 5,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли DIEA (2,1 г, 16,3 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (3,1 г, 8,2 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин и прибавляли (Z)-N-гидроксициклопроп-1-карбоксимид (542 мг, 5,4 ммоль, 1,0 экв.). Смесь затем перемешивали в течение 2 ч, разбавляли ДХМ (200 мл), трижды промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 14/86) с получением 800 мг (41%) трет-бутил-N-[(1R)-5-[[[(1Z)-циклопропил(гидроксиимино)метил]карбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

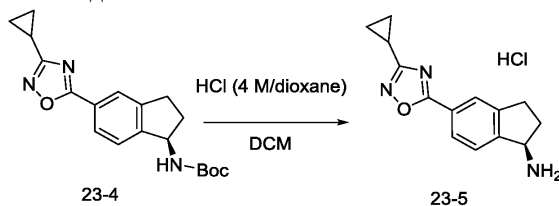
##### 3. Синтез промежуточного соединения 23-4:



Раствор трет-бутил N-[(1R)-5-[[[(1Z)-циклопропил(гидроксиимино)метил]карбамоил]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (680 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение

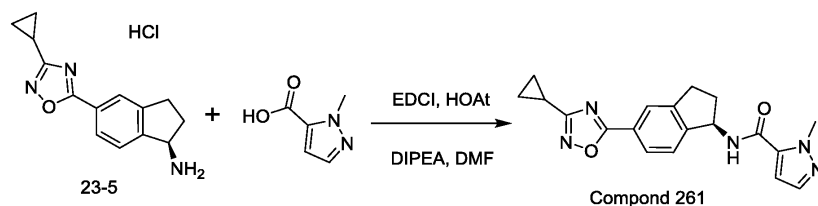
ночи, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/9) с получением 540 мг (84%) трет-бутил N-[(1R)-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карbamата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

4. Синтез промежуточного соединения 23-5:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карbamата (490 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали с получением 660 мг соли (1R)-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина гидрохлорида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

5. Синтез соединения 261:



К раствору 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновой кислоты (26 мг, 0,2 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (80 мг, 0,62 ммоль, 3,50 экв.), HOAt (60 мг, 0,4 ммоль, 2,3 экв.) и EDCI (84 мг, 0,4 ммоль, 2,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин и прибавляли соль (1R)-5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина гидрохлорида (50 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.). Смесь затем перемешивали в течение 2 ч и очищали препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (CombiFlash-1): колонка, силикагель C18; подвижная фаза, АСН/вода (0,05%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ); детектор, УФ 254 нм. Эта очистка дала 20,8 мг (33%) (R)-N-(5-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид (соединение 261) в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС) m/z 350 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 МГц, м.д.):  $\delta$  7,99-7,88 (2H, м), 7,49-7,39 (2H, м), 6,79 (1H, д,  $J=2,2$  Гц), 5,63 (1H, т,  $J=8,1$  Гц), 4,14 (3H, с), 3,20-2,88 (2H, м), 2,61 (1H, м), 2,08 (2H, м), 1,07 (4H, м).

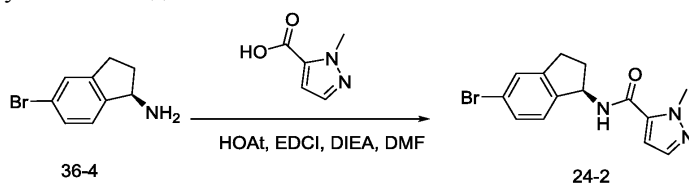
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 261:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z | Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 254          | M+H = 338     | 275          | M+H = 328     |
| 255          | M+H = 352     | 276          | M+H = 360     |
| 256          | M+H = 340     | 277          | M+H = 374     |
| 257          | M+H = 338     | 311          | M+H = 329     |
| 258          | M+H = 350     | 312          | M+H = 329     |
| 259          | M+H = 364     | 313          | M+H = 326     |
| 260          | M+H = 352     | 314          | M+H = 326     |
| 263          | M+H = 324     | 341          | M+H = 343     |
| 264          | M+H = 338     | 342          | M+H = 331     |
| 272          | M+H = 329     | 343          | M+H = 340     |
| 273          | M+H = 327     | 344          | M+H = 328     |
| 274          | M+H = 327     |              |               |

Пример 25.

Синтез соединения 372.

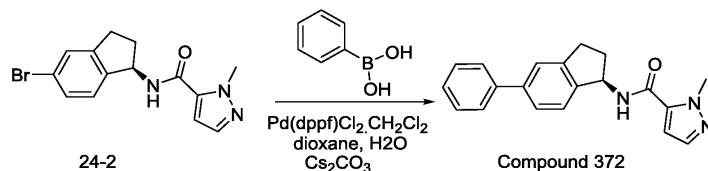
1. Синтез промежуточного соединения 24-2:



К раствору (1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина гидрохлорида (3,0 г, 12,1 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (60 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-5-карбоновую кислоту (1,65 г, 13,1 ммоль, 1,08 экв.),

HOAt (2,5 г, 18,37 ммоль, 1,52 экв.), EDCI (3,5 г, 18,3 ммоль, 1,51 экв.) и DIEA (6,3 г, 48,8 ммоль, 4,04 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, разбавляли ЕА (200 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 19/81) с получением твердого вещества, которое растирали с РЕ с получением 2,67 г (69%) N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 320 (M+H). ЖХ-МС: (ЭС, m/z): [M+H]<sup>+</sup> 320-322.

## 2. Синтез соединения 372:



К раствору N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1-метил-1H-пиразол-5-карбоксамида (100 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли фенолбороновую кислоту (57 мг, 0,47 ммоль, 1,50 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (26 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (204 мг, 0,63 ммоль, 2,00 экв.) и воду (0,5 мл). После перемешивания при 80°C в течение 3 ч, полученный раствор разбавляли ЕА (20 мл) и фильтровали для удаления твердого вещества. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (РЕ/ЕА, 1/1). Этот продукт (67 мг) дополнительно очищали с помощью препаративной флэш-ВЭЖХ в следующих условиях (CombiFlash-1): колонка, силикагель С18; подвижная фаза, вода (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/ACN=95/5, повышая к воде (0,5% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)/ACN=90/10 в течение 10 мин; детектор, УФ 254 нм. Это привело к 46,7 мг (47%) (R)-1-метил-N-(5-фенил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 372) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 318 (M+H).

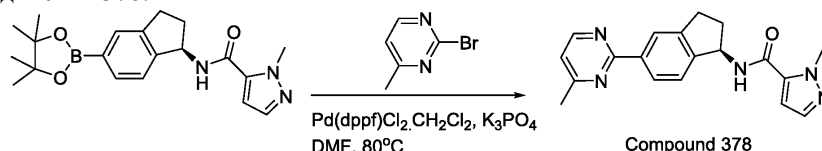
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, ч./млн): δ 8,76 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 7,53 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 4H), 7,38-7,26 (м, 2H), 6,91 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,54 (к, J=8,1 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,04 (ддд, J=15,9, 8,9, 3,2 Гц, 1H), 2,90 (дт, J=16,1, 8,4 Гц, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 1,99 (дк, J=12,5, 8,7 Гц, 1H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 372:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 373          | M+H = 332     | 375          | M+H = 333,1   |
| 374          | M+H = 332     | 376          | M+H = 333     |

## Пример 26.

### Синтез соединения 378:



К раствору 1-метил-N-[(1R)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1H-пиразол-5-карбоксамида (100 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (44 мг, 0,05 ммоль, 0,20 экв.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (116 мг, 0,55 ммоль, 2,00 экв.) и 2-бром-4-метилпиримидин (94 мг, 0,54 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/1) с получением продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка XBridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) и ACN (31,0% ACN до 44,0% за 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Это привело к 17,6 мг (19%) (R)-1-метил-N-(5-(4-метилпиримидин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 378) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 334 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, метанол-d<sub>4</sub> м.д.): δ 8,65 (д, J=5,1 Гц, 3H), 8,28 (с, 4H), 7,50-7,38 (м, 4H), 7,23 (с, 1H), 6,83 (д, J=2,1 Гц, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,18 (с, 7H), 2,59 (с, 7H), 0,20 (с, 1H).

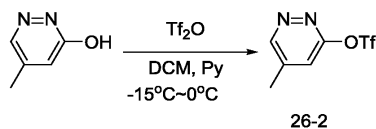
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 378:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 377          | M+H = 333     | 381          | M+H = 334     |
| 379          | M+H = 334     | 384          | M+H = 334     |
| 380          | M+H = 333     |              |               |

## Пример 27.

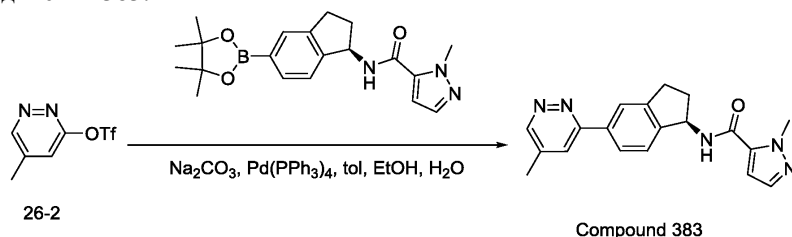
## Синтез соединения 383.

## 1. Синтез промежуточного соединения 26-2:



К раствору 5-метилпиридазин-3-ола (500 мг, 4,54 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (10 мл), охлажденному до  $-15^{\circ}\text{C}$ , добавляли пиридин (1,1 г, 13,9 ммоль, 3,06 экв.) и раствор трифторметансульфонилтрифторметансульфоната (2,0 г, 7,09 ммоль, 1,56 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям с перемешиванием при  $-15^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания при  $-15-0^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере азота, реакционную смесь погасили водой (20 мл). Полученный раствор отделяли, и водный слой дважды экстрагировали ДХМ (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 16/84) с получением 400 мг (36%) 5-метилпиридазин-3-илтрифторметансульфоната в виде бесцветного масла.

## 2. Синтез соединения 383:



К раствору 1-метил-N-[(1R)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1H-пиразол-5-карбоксамида (100 мг, 0,27 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (9 мл) добавляли 5-метилпиридазин-3-илтрифторметансульфонат (80 мг, 0,33 ммоль, 1,21 экв.), этанол (3 мл),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (47 мг, 0,04 ммоль, 0,15 экв.) и раствор карбоната натрия (318 мг, 3,00 ммоль, 11,0 экв.) в воде (1,5 мл). После перемешивания в течение 3 ч при  $80^{\circ}\text{C}$ , полученный раствор разбавляли 30 мл ЕА. Смесь промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (ЕА), а затем препаративной ВЭЖХ в следующих условиях: (2#-AmlyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, XBridge Shield RP18 OBD Колонка, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0,1\% \text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ ) и АСН (25,0% АСН до 38,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Это привело к 7,9 мг (9%) (R)-1-метил-N-(5-(5-метилпиридазин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-5-карбоксамида (соединение 383) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  334 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, метанол- $d_4$ , м.д.)  $\delta$  9,01 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,91 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 6,83 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 5,68 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,18 (ддд,  $J=15,9, 9,1, 3,5$  Гц, 1H), 3,01 (дд,  $J=16,0, 8,3$  Гц, 1H), 2,65 (дтд,  $J=12,6, 7,9, 3,5$  Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,09 (дк,  $J=12,8, 8,6$  Гц, 1H).

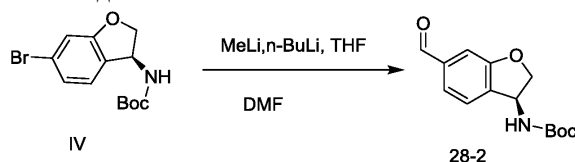
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 383:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 382          | M+H = 334       |

## Пример 28.

## Синтез соединения 423.

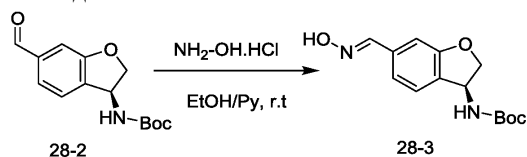
## 1. Синтез промежуточного соединения 28-2:



К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (1,7 г, 5,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл), охлажденному до  $-78^{\circ}\text{C}$ , прибавляли MeLi (5,07 мл, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин и прибавляли n-BuLi (2,5 М, 4,32 мл, 2,0 экв.). Смесь затем перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин и прибавляли ДМФА (1,19 г, 16,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь затем перемешивали в течение дополнительного часа при  $-78^{\circ}\text{C}$  и погасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Полученный раствор три раза экстрагировали ЕА (300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концен-

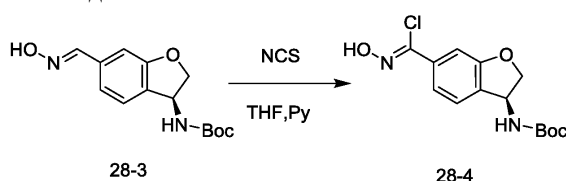
трировали при пониженном давлении и растирали сн-гексаном (30 мл) с получением 1,32 г (93%) трет-бутил N-[(3S)-6-формил-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

2. Синтез промежуточного соединения 28-3:



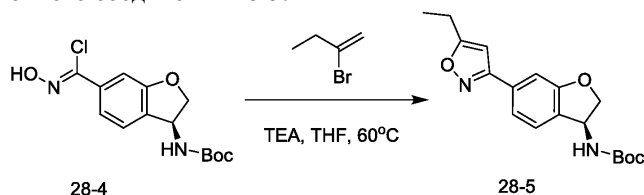
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-формил-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (5,8 г, 22,0 ммоль, 1,0 экв.) в смеси этанола (100 мл) и пиридина (50 мл) прибавляли гидроксилмин гидрохлорид (1,83 г, 26,3 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч, концентрировали при пониженном давлении и выливали в воду. Водный раствор дважды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 6,0 г трет-бутил N-[(3S)-6-[(1E)-(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

3. Синтез промежуточного соединения 28-4:



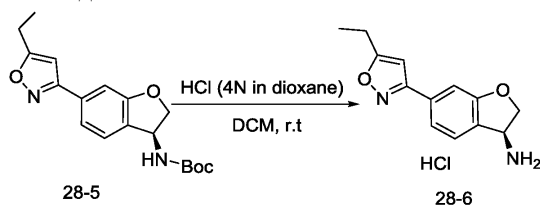
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-[(1E)-(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамат (6,0 г, 21,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (120 мл) добавляли пиридин (1,36 г, 17,1 ммоль, 0,98 экв.) и NCS (5,17 мг, 38,7 ммоль, 1,8 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи, разбавляли ЕА, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 9,1 г трет-бутил N-[(3S)-6-[(1Z)-хлор(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

4. Синтез промежуточного соединения 28-5:



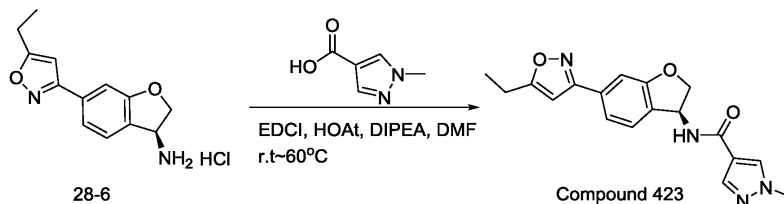
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-[(1Z)-хлор(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (3,6 г, 11,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли ТЕА (4,3 г, 42,9 ммоль, 5,0 экв.) и 2-бромбут-1-ен (1,74 г, 12,9 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 24, нагревали при 60°C в течение 2 ч, выливали в воду и дважды экстрагировали ЕА. Объединенные органические слои промывали водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/9) с получением 424 мг (11%) трет-бутил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

5. Синтез промежуточного соединения 28-6:



К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (420 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 3,2 мл, 10,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением 275 мг (81%) (3S)-6-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

## 6. Синтез соединения 423:



К раствору (3S)-6-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорида (65 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (37 мг, 0,29 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (56 мг, 0,29 ммоль, 1,2 экв.), HOAt (40 мг, 0,29 ммоль, 1,20 экв.) и DIEA (94 мг, 0,73 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и объединяли с предыдущими порциями (0,21 и 1,16 ммоль амина SM). Полученный раствор выливали в воду (10 мл) и трижды экстрагировали EA (10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией C-18 (H<sub>2</sub>O/ACN=45/55) с получением 111 мг (S)-N-(6-(5-этилизоксазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид (соединение 423) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 339 (M+H).

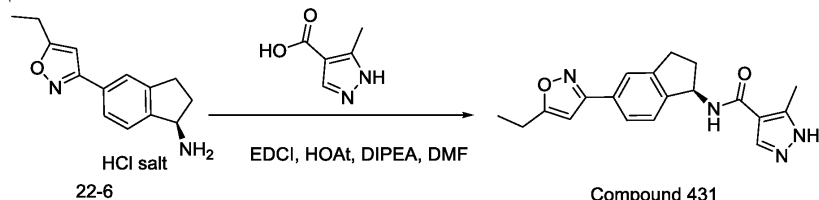
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, ч./млн): δ 8,68 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,88 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=1,6 Гц, 2H), 7,33 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,82 (т, J=0,9 Гц, 1H), 5,81-5,70 (м, 1H), 4,80 (дд, J=9,7, 8,8 Гц, 1H), 4,38 (дд, J=9,7, 5,0 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,81 (кд, J=7,6, 0,9 Гц, 2H), 1,28 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 423:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 421          | M+H = 339     | 427          | M+H = 325     |
| 422          | M+H = 340     | 428          | M+H = 326     |
| 424          | M+H = 340     | 429          | M+H = 326     |
| 425          | M+H = 350     | 430          | M+H = 336     |
| 426          | M+Na=347      | 434          | M+H = 325     |

## Пример 29.

## Синтез соединения 431:



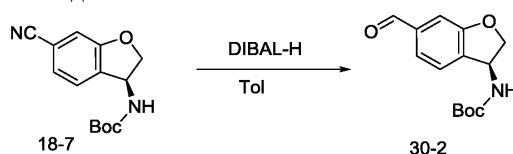
К раствору 5-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (73 мг, 0,58 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли HOAt (105 мг, 0,8 ммоль, 2,0 экв.), EDCI (148 мг, 0,8 ммоль, 2,00 экв.), DIEA (249 мг, 1,9 ммоль, 5,0 экв.) и (R)-5-(5-этилизоксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин гидрохлорид (102,5 мг, 0,4 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка X-Bridge Shield RP18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (10 моль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (30,0% ACN до 45,0% в течение 8 мин; детектор, УФ 254 нм.). Эта очистка дала 28,5 мг (22%) (R)-N-(5-(5-этилизоксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид (соединение 431) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 337 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 7,96 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,40 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,58 (т, J=0,9 Гц, 1H), 5,65 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,19-3,07 (м, 1H), 3,05-2,93 (м, 1H), 2,86 (кд, J=7,4, 0,9 Гц, 2H), 2,64 (ддд, J=12,7, 7,9, 3,2 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,05 (дк, J=12,8, 8,7 Гц, 1H), 1,37 (т, J=7,6 Гц, 3H).

## Пример 30.

## Синтез соединения 433.

## 1. Синтез промежуточного соединения 30-2:

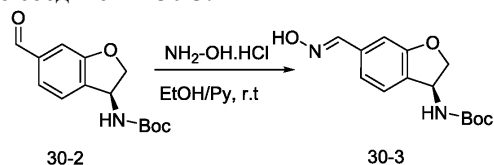


К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (6,4 г, 24,6 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100 мл), охлажденному до 0°C, по каплям прибавляли DIBAL-H (43,9 мл, 2,20 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, погасили ледяной водой (10 мл) и



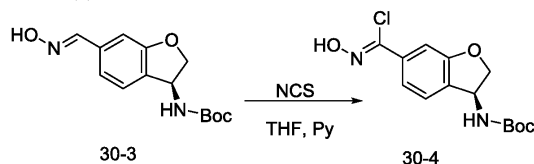
раствором NaOH (10%, 10 мл) и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,8 г трет-бутил N-[(3S)-6-формил-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

2. Синтез промежуточного соединения 30-3:



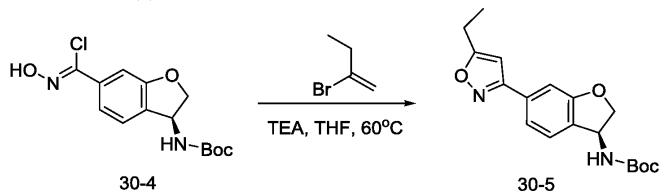
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-формил-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (5,8 г, 22,0 ммоль, 1,0 экв.) в смеси этанола и Py (100/50 мл) прибавляли гидроксиламин гидрохлорид (1,83 г, 26,3 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, концентрировали в вакууме до объема ~20 мл и выливали в ЕА (40 мл) и воду (40 мл). Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и концентрировали в вакууме с получением 6,0 г трет-бутил N-[(3S)-6-[(1E)-(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

3. Синтез промежуточного соединения 30-4:



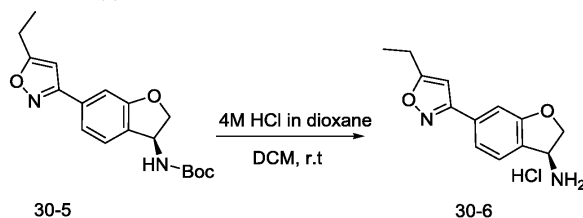
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-[(1E)-(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (6,0 г, 21,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли пиридин (1,4 г, 17,1 ммоль, 0,8 экв.) и NCS (5,2 г, 38,7 ммоль, 1,80 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и концентрировали досуха с получением 9,1 г трет-бутил N-[(3S)-6-[(1Z)-хлор(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

4. Синтез промежуточного соединения 30-5:



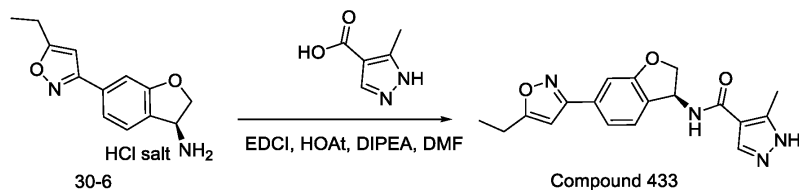
К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-[(1Z)-хлор(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (3,6 г, 11,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли TEA (4,3 г, 42,9 ммоль, 5,0 экв.) и 2-бромбут-1-ен (1,7 г, 12,9 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, нагревали до 60°C в течение 2 ч и выливали в ЕА (100 мл) и воду (100 мл). Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали на колонке C18 с H<sub>2</sub>O:ACN (50:50) в качестве элюента с получением 424 мг (11%) трет-бутил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

5. Синтез промежуточного соединения 30-6:



К раствору трет-бутил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (420 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 3,2 мл, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и твердое вещество собирали фильтрованием с получением 275 мг (3S)-6-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

## 6. Синтез соединения 433:



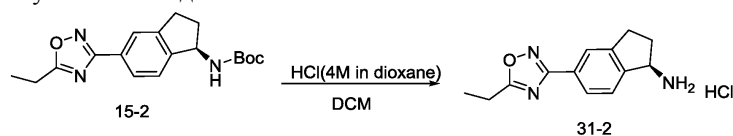
К раствору (3S)-6-(5-этил-1,2-оксазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорида (70 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 5-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (40 мг, 0,3 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (60 мг, 0,3 ммоль, 1,2 экв.), HOAt (43 мг, 0,3 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (101 мг, 3,00 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали ЕА (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и АСН (29,0% АСН до 43,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Очистка дала получить 60,3 мг (68%) (S)-N-(6-(5-этилизоксазол-3-ил)-2,3-дигидробензофуран-3-ил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид (соединение 433) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  339 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ , ч./млн):  $\delta$  12,87 (с, 1Н), 8,52 (д,  $J=7,5$  Гц, 1Н), 7,92 (с, 1Н), 7,48-7,38 (м, 2Н), 7,32 (с, 1Н), 6,82 (д,  $J=1,0$  Гц, 1Н), 5,77 (д,  $J=8,1$  Гц, 1Н), 4,81 (т,  $J=9,2$  Гц, 1Н), 4,37 (дд,  $J=9,6, 5,4$  Гц, 1Н), 2,86-2,75 (м, 2Н), 2,46 (с, 2Н), 2,38 (с, 1Н), 1,28 (т,  $J=7,6$  Гц, 3Н).

Пример 31.

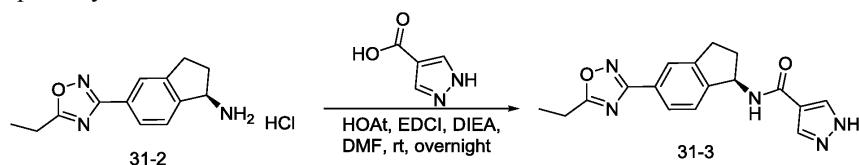
Синтез соединения 474.

1. Синтез промежуточного соединения 31-2:



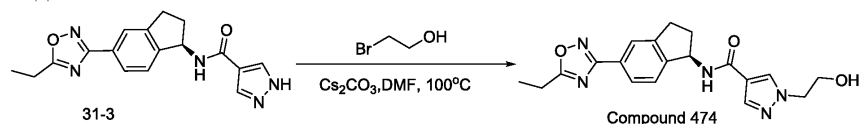
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]карбамата (23 г, 70 ммоль, 1 экв.) в ДХМ прибавляли HCl (4М в диоксане, 174,8 мл, 698,3 ммоль, 10 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и разбавляли ЕА (500 мл). Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрованием, дважды промывали РЕ (200 мл) и сушили в высоком вакууме с получением (1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин гидрохлорида (16 г, 86%) в виде белого твердого вещества.

2. Синтез промежуточного соединения 31-3:



К раствору (1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-амин гидрохлорида (15 г, 56,5 ммоль, 1,0 экв.) и 1Я-пиразол-4-карбоновой кислоты (6,4 г, 57,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (300 мл) порциями добавляли HOAt (11,5 г, 84,5 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (29,2 г, 225,9 ммоль, 4,0 экв.) и EDCI (16,2 г, 84,5 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи при комн. темп. медленно прибавляли воду (450 мл) с перемешиванием при 0°C. Осажденные твердые вещества дважды собирали фильтрованием, промывали водой (150 мл) и сушили под вакуумом с получением (R)-N-(5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (14 г, 76,7%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

3. Синтез соединения 474:



К смеси (R)-N-(5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (11,2 г, 34,67 ммоль, 1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (22,8 г, 70,1 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (200 мл) по каплям прибавляли 2-бромэтан-1-ол (5,2 г, 41,3 ммоль, 1,2 экв.) при комн. темп. в атмосфере азота. После перемешивания при 100°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота, полученную смесь фильтровали, разбавляли водой (1 л) и трижды экстрагировали ЕА (600 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (600 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали при пониженном давлении, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (РЕ/ЕА 10/90) с получением продукта (8,3 г, чисто-

та 92%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Белое твердое вещество с металлическим оттенком объединяли с предыдущей порцией (соединение 474, 1,8 г, чистота 92%) и очищали продукт с обращенной фазой с получением (8,1 г, чистота 98%, 92,4% ее) в виде белого твердого вещества. Затем его перемешивали в смеси ТГФ/ЕА (1/2) и фильтровали с получением (R)-N-(5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединение 474) (5,36 г, 99,6% ее) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  368 (M+H). ЖХ-МС: (ЭС,  $m/z$ ):  $[M+H]^+$  368.

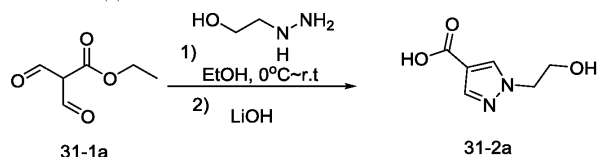
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$  м.д.)  $\delta$  8,46 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,86 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,56 (к,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,94 (т,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,15 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,73 (к,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,03 (м, 3H), 2,92 (дт,  $J=16,4, 8,5$  Гц, 1H), 2,57-2,34 (м, 1H), 1,99 (дт,  $J=12,5, 8,9$  Гц, 1H), 1,35 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 474:

| Соединение № | НРМС (ЭС) $m/z$ |
|--------------|-----------------|
| 539          | M+H = 398       |
| 540          | M+H = 398       |

#### Альтернативный синтез соединения 474

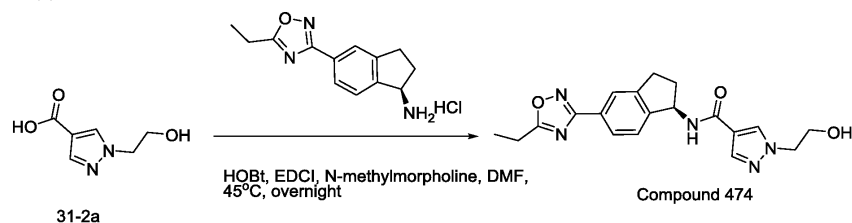
##### 1. Синтез промежуточного соединения 31-2a:



К раствору этил-2-формил-3-оксопропаноата (25,3 г, 144,1 ммоль, 1,09 экв.) в EtOH (100 мл) прибавляли 2-гидразинилэтан-1-ол (чистота 96%, 12,4 г, 156 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (50,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, прибавляли LiOH (7,5 г, 312,5 ммоль), нагревали до кипячения в течение ночи, охлаждали до комн. темп. и прибавляли МТВЕ (400 мл). Твердое вещество собирали и сушили. Твердое вещество затем переносили в 500 мл RB на ледяной бане. К данной смеси прибавляли HCl (6 N) до достижения pH 1 и продолжали перемешивание при 0°C в течение 30 мин до фильтрования. Твердое вещество собирали и сушили с получением (18,8 г, 120,4 ммоль, 77,1%) 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. НРМС (ЭС)  $m/z$  157,1 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,26 (с, 1H), 8,18 (д,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=0,7$  Гц, 1H), 4,92 (т,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,17 (т,  $J=5,5$  Гц, 2H), 3,77-3,70 (м, 2H).

##### 2. Синтез соединения 474:



К раствору 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (15,0 г, 96,1 ммоль, 1,05 экв.), (R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин гидрохлорида (24,3 г, 91,5 ммоль, 1,0 экв.), HOBT (0,62 г, 4,6 ммоль, 9,05 ммоль), N-метилморфолина (32,4 г, 320,2 ммоль, 3,5 экв.) в EtOH (200 мл) прибавляли EDCI (19,3 г, 100,6 ммоль, 1,10 экв.) при комн. темп. Смесь затем нагревали до 45°C в течение ночи, прибавляли воду (700 мл), перемешивали в течение 1 ч с разогреванием, и фильтровали. Твердое вещество промывали дополнительным количеством воды (200 мл) и сушили с получением (R)-N-(5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединение 474) (32,9 г, 89,5 ммоль) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  368,2 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,45 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 2H), 7,85 (дд,  $J=7,8, 1,5$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,56 (к,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,94 (т,  $J=5,3$  Гц, 1H), 4,15 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,72 (к,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,11-2,86 (м, 4H), 2,43-2,51 (м, 1H), 1,98 (дк,  $J=12,5, 9,0$  Гц, 1H), 1,35 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

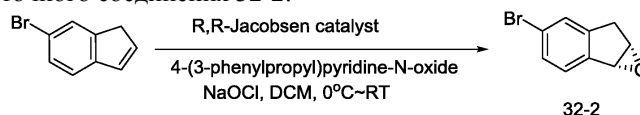
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для альтернативного синтеза соединения 474:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z | Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 572          | M+H = 382,2   | 653          | M+H = 364,2   |
| 576          | M+H = 394,1   | 654          | M+H = 382,2   |
| 577          | M+H = 365,1   | 659          | M+H = 378,2   |
| 649          | M+H = 382,2   | 700          | M+H = 394,1   |
| 651          | M+H = 378,2   | 727          | M+H = 381,1   |
| 652          | M+H = 365,2   |              |               |

Пример 32.

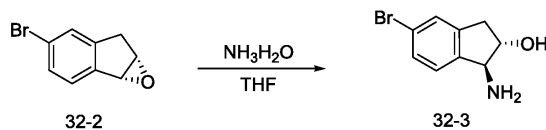
Синтез соединения 495.

1. Синтез промежуточного соединения 32-2:



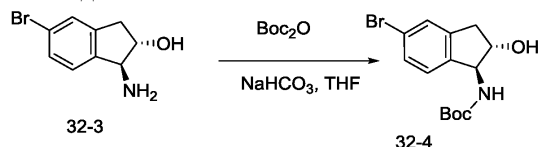
К раствору 4-(3-фенилпропил)пиридин-N-оксида (230 мг, 0,02 экв.) в ДХМ (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли R,R-катализатор Якобсена (200 мг, 0,07 экв.) и по каплям добавляли гипохлорит натрия (8%~10% водный раствор, 21,9 г, 1,7 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и раствор 6-бром-1H-инден (3,0 г, 15,4 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (20 мл) прибавляли по каплям при 0°C с последующим прибавлением гипохлорита натрия (8%~10% водный раствор, 21,9 г, 1,7 экв.). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч и комн. темп. в течение 2,5 ч, выливали в воду (100 мл) и ДХМ (50 мл), и фильтровали для удаления твердых веществ. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 1/3) с получением 700 мг (22%) смеси (1aS,6bR)-4-бром-1aH,2H,6bH-индено[1,2-b]оксирена и (1aR,6aS)-4-бром-1a,6a-дигидро-6H-индено[1,2-b]оксирена.

2. Синтез промежуточного соединения 32-3:



К раствору (1aR,6aS)-4-бром-1a,6a-дигидро-6H-индено[1,2-b]оксирена (700 мг, 3,32 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (7 мл) прибавляли гидроксид аммония (25%~28%, 7 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении с получением 760 мг (1S,2S)-1-амино-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола в виде твердого вещества коричневого цвета.

3. Синтез промежуточного соединения 32-4:



К раствору (1S,2S)-1-амино-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола (760 мг, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли гидрокарбонат натрия (844 мг, 10,0 ммоль, 3,0 экв.) и по каплям прибавляли раствор (Boc)<sub>2</sub>O (876 мг, 4,01 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (4 мл). Смесь перемешивали в течение 3 ч, выливали в воду (50 мл) и дважды экстрагировали ЕА (80 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1 г трет-бутил N-[(1S,2S)-5-бром-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества желтого цвета.

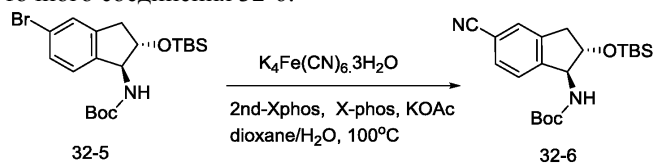
4. Синтез промежуточного соединения 32-5:



К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-5-бром-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (1,1 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли имидазол (0,46 г, 2,0 экв.) и трет-бутил(хлор)диметилсилан (530 мг, 3,52 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч, выливали в воду (80 мл) и дважды экстрагировали ЕА (80 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 3/97) с получением 0,95 г (64%) трет-бутил N-[(1S,2S)-5-бром-2-[(трет-

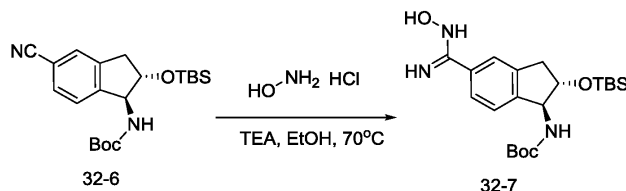
бутилдиметилсилил)окси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

5. Синтез промежуточного соединения 32-6:



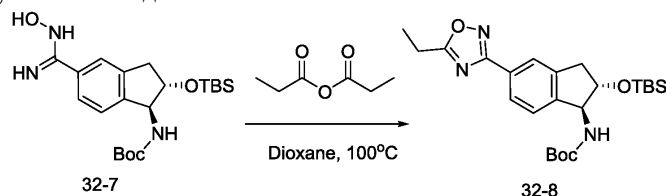
К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-5-бром-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (950 мг, 2,15 ммоль, 1,00 экв.) в смеси диоксана и воды (30 мл, 1/1) добавляли KOAc (422 мг, 4,3 ммоль, 2,0 экв.), X-phos (103 мг, 0,22 ммоль, 0,10 экв.), 2-го поколения Xphos (169 мг, 0,21 ммоль, 0,10 экв.) и  $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$  (909 мг, 2,15 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп., выливали в воду (100 мл) и дважды экстрагировали EA (100 мл). Объединенные органические слои дважды промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 8/92) с получением 644 мг (77%) трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде пены светло-желтого цвета.

6. Синтез промежуточного соединения 32-7:



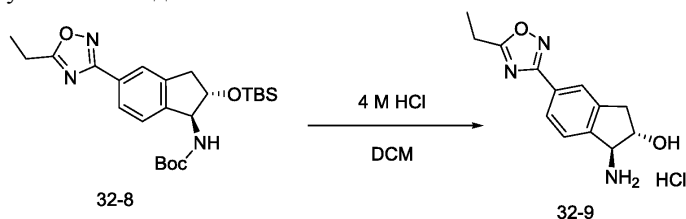
К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (520 мг, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли TEA (271 мг, 2,68 ммоль, 2,0 экв.) и гидроксилламин гидрохлорид (139 мг, 2,0 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением 560 мг трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

7. Синтез промежуточного соединения 32-8:



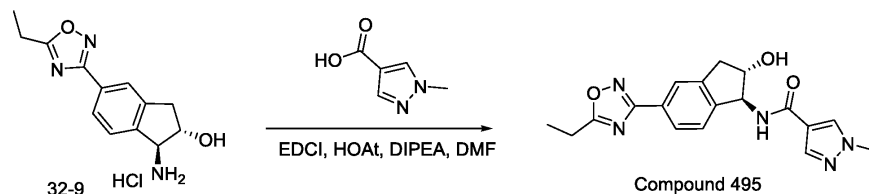
К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (560 мг, 1,33 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (11 мл) прибавляли пропаноилпропаноат (190 мг, 1,46 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и при 100°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп., концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 9/91) с получением 460 мг (75%) трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

8. Синтез промежуточного соединения 32-9:



К раствору трет-бутил N-[(1S,2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (460 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении с получением 280 мг (99%) (1S,2S)-1-амино-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ола гидрохлорида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

## 9. Синтез соединения 495:



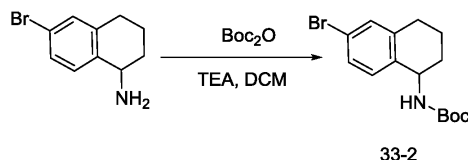
К раствору 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (60 мг, 0,48 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли EDCI (38 мг, 0,20 ммоль, 2,0 экв.), DIEA (64 мг, 0,50 ммоль, 5,0 экв.), HOAt (108 мг, 0,79 ммоль, 2,00 экв.) и (1S,2S)-1-амино-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ол гидрохлорид (112 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (21,0% ACN до 33,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 254 нм. Это привело к 48 мг (34%) N-((1S,2S)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединение 495) в виде белого твердого вещества. HPLC (ЭС)  $m/z$  354 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,43 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 7,26 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,44 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 5,28 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 4,40 (к,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,88 (д,  $J=1,7$  Гц, 3H), 3,27 (дд,  $J=15,6, 7,3$  Гц, 1H), 3,07-2,96 (м, 2H).

Пример 33.

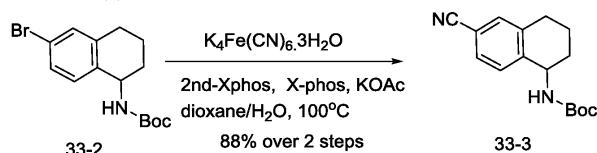
Синтез соединения 517.

## 1. Синтез промежуточного соединения 33-2:



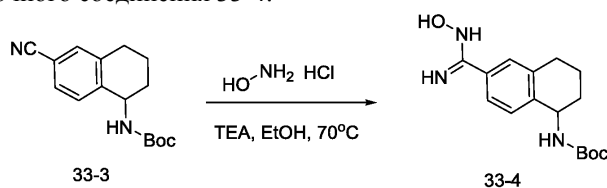
К перемешиваемой смеси 6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин (1 г, 4,44 ммоль, 1,0 экв.) и ТЕА (0,9 г, 8,9 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (10 мл), охлажденной до 0°C, порциями прибавляли  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (1,4 г, 6,42 ммоль, 1,45 экв.) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли ДХМ, трижды промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,5 г трет-бутил N-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

## 2. Синтез промежуточного соединения 33-3:



К раствору трет-бутил-N-(6-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата (1,6 г, 4,92 ммоль, 1,00 экв.) в смеси диоксана и воды (32 мл, 1/1) добавляли KOAc (962 мг, 9,82 ммоль, 2,0 экв.), X-phos (234 мг, 0,49 ммоль, 0,1 экв.), 2-го поколения Xphos (386 мг, 0,49 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (2,1 г, 4,98 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., выливали в воду (100 мл) и дважды экстрагировали ЕА (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/10) с получением 1,06 г (79%) трет-бутил N-(6-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата в виде белого твердого вещества.

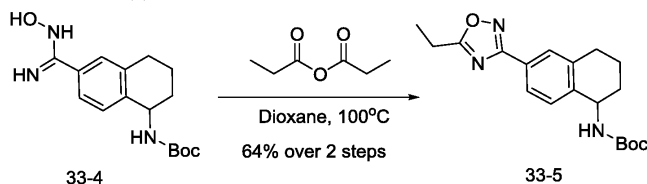
## 3. Синтез промежуточного соединения 33-4:



К раствору трет-бутил N-(6-циано-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата (1,01 г, 3,71 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (10 мл) добавляли ТЕА (750 мг, 7,42 ммоль, 2,0 экв.) и гидросиламин гидрохлорид (384 мг, 5,57 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (50 мл), дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2 г трет-бутил N-[6-(N-

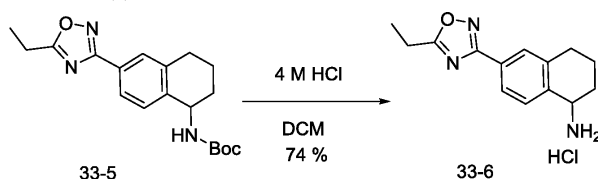
гидроксикарбамимидаил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

4. Синтез промежуточного соединения 33-5:



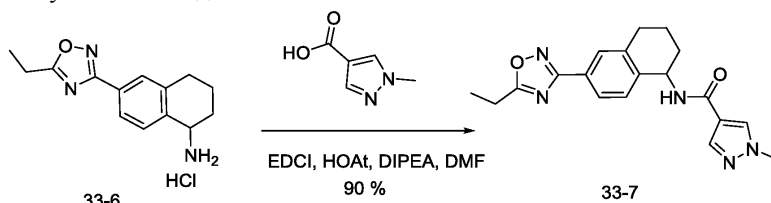
К раствору трет-бутил N-[6-(N-гидроксикарбамимидаил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамата (1,1 г, 3,60 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (30 мл) прибавляли пропаноилпропанат (703 мг, 5,40 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и при 100°C в течение ночи, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (50 мл), дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/8) с получением 860 мг (70%) трет-бутил N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

5. Синтез промежуточного соединения 33-6:



К раствору трет-бутил N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]карбамата (860 мг, 2,50 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл) прибавляли хлористый водород (4М в диоксане, 10 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, и твердые вещества собирали и сушили с получением 520 мг (74%) 6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин гидрохлорида в виде белого твердого вещества.

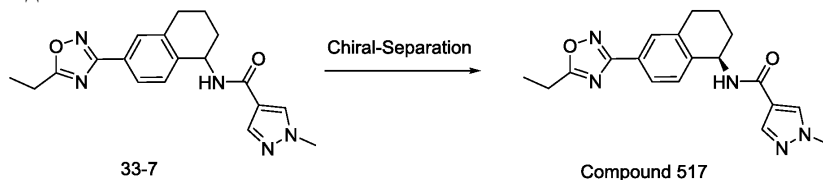
6. Синтез промежуточного соединения 33-7:



К раствору 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (93 мг, 0,74 ммоль, 1,38 экв.) в ДМФА (3,5 мл) добавляли DIEA (398 мг, 3,08 ммоль, 5,7 экв.), HOAt (168 мг, 1,23 ммоль, 2,3 экв.) и EDCI (237 мг, 1,23 ммоль, 2,28 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 мин и прибавляли 6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-амин гидрохлорид (150 мг, 0,54 ммоль, 1,0 экв.), и смесь перемешивали в течение 1,5 ч, а затем очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (25,0% ACN до 55,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Эта очистка привела к 170 мг (90%) N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксиамида в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  352 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,43 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,90 (д,  $J=0,7$  Гц, 1H), 7,78 (м, 2H), 7,34 (дд,  $J=8,5, 0,9$  Гц, 1H), 5,23 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,01 (к,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,03 - 1,93 (м, 2H), 1,80 (д,  $J=6,9$  Гц, 2H), 1,34 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

7. Синтез соединения 517:



Рацемическую смесь (90 мг) очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (Prep-HPLC-009): колонка, Chiralpak ID-2, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Hex- и этанол (удерживали 25,0% этанола в течение 20 мин); детектор УФ 220/254 нм. Эта очистка дала 33,3 мг (37%) (R)-N-(6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксиамид (соединение 517) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  352 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 МГц, м.д.):  $\delta$  8,10 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,83 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 7,39 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 5,35 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,06-2,85 (м, 4H), 2,16 (д,  $J=14,2$  Гц, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,93 (к,  $J=9,1, 8,4$  Гц,

2H), 1,44 (т, J=7,6 Гц, 3H).

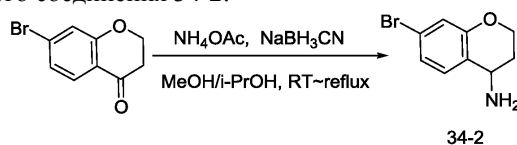
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 517:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 516          | M+H = 352     |
| 525          | M+H = 352     |
| 526          | M+H = 352     |

Пример 34.

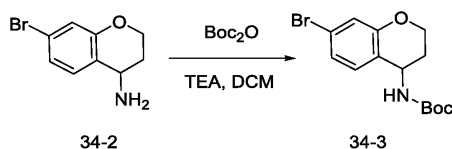
Соединение 538.

1. Синтез промежуточного соединения 34-2:



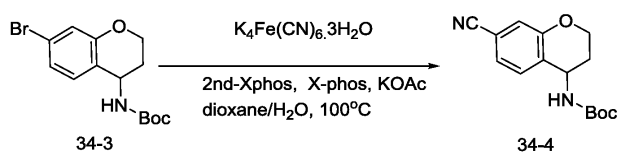
К раствору 7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-она (4,0 г, 17,6 ммоль, 1,0 экв.) и NH<sub>4</sub>OAc (27,2 г, 353 ммоль, 20,0 экв.) в смеси MeOH (40 мл) и i-PrOH (50 мл) прибавляли NaBH<sub>3</sub>CN (5,5 г, 87,5 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и при 80°C в течение 12 ч, и концентрировали до ~10 мл. pH смеси затем доводили до 8-9 с помощью насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub> и смешивали с EA (100 мл) и водой (100 мл). Полученный раствор отделяли, и водную фазу четыре раза экстрагировали EA (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,2 г 7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-амин в виде масла желтого цвета.

2. Синтез промежуточного соединения 34-3:



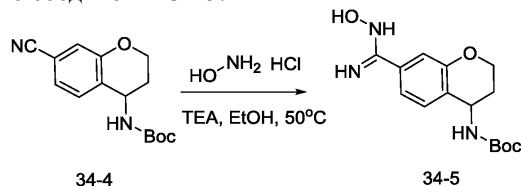
К раствору 7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-амин (4,0 г, 17,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл), охлажденному до -5°C, добавляли TEA (3,5 г, 35,1 ммоль, 2,0 экв.) и раствор (Boc)<sub>2</sub>O (4,6 г, 21,1 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (10 мл) по каплям в течение периода 45 мин. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли ДХМ (50 мл), дважды промывали водой (50 мл) и солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и растирали с гексаном с получением (7,2 г, 99%) трет-бутил N-(7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)карбамата в виде белого твердого вещества.

3. Синтез промежуточного соединения 34-4:



К раствору трет-бутил N-(7-бром-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)карбамата (7,2 г, 21,9 ммоль, 1,0 экв.) в смеси диоксана и воды (20 мл, 1/1) добавляли K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>·3H<sub>2</sub>O (0,7 г, 1,63 ммоль, 0,3 экв.), X-phos (0,1 г, 0,11 ммоль, 0,02 экв.), предварительный катализатор X-Phos 2-го поколения (0,1 г, 0,11 ммоль, 0,02 экв.) и ацетат калия (4,4 г, 44,8 ммоль, 2,04 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., отфильтровали для удаления твердых веществ, выливали в воду (100 мл) и дважды экстрагировали EA (50 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 1/10) с получением 3,0 г (50%) трет-бутил N-(7-циано-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)карбамата в виде белого твердого вещества.

4. Синтез промежуточного соединения 34-5:

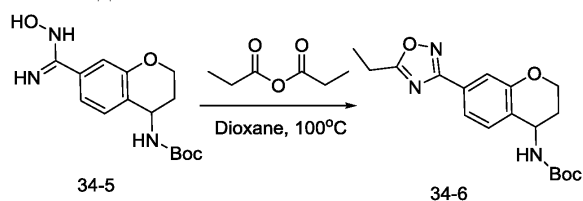


К раствору трет-бутил N-(7-циано-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)карбамата (2,0 г, 7,29 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли TEA (1,5 г, 14,6 ммоль, 2,0 экв.) и гидроксилламин гидрохлорид (1,0



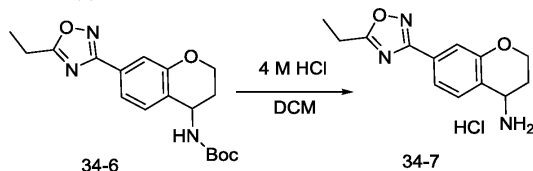
г, 14,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (120 мл), дважды промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2,15 г трет-бутил N-[7-(N-гидроксикарбамимидоил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил]карбамата в виде масла желтого цвета.

5. Синтез промежуточного соединения 34-6:



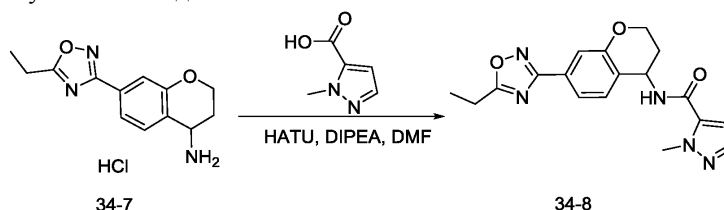
К раствору трет-бутил N-[7-(N-гидроксикарбамимидоил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил]карбамата (1,0 г, 3,3 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) прибавляли пропаноилпропаноат (466 мг, 3,8 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и при 100°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли ЕА (100 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/3) с получением 630 мг (56%) трет-бутил N-[7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил]карбамата в виде белого твердого вещества.

6. Синтез промежуточного соединения 34-7:



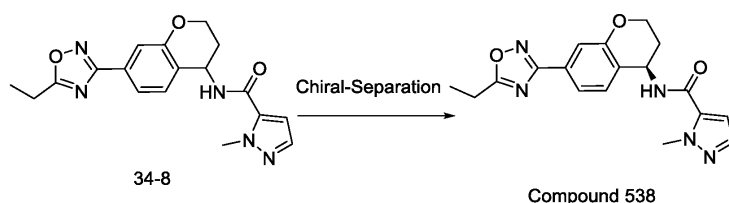
К раствору трет-бутил N-[7-(N-гидроксикарбамимидоил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил]карбамата (350 мг, 1,14 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл, 47,2 ммоль, 41,4 экв.) прибавляли НСl (4М в диоксане, 1 мл). Смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре, разбавляли ЕА, и перемешивали в течение 20 мин. Твердый продукт собирали фильтрованием и сушили в высоком вакууме с получением 400 мг 7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-амина в виде белого твердого вещества.

7. Синтез промежуточного соединения 34-8:



К раствору 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислоты (46,6 мг, 0,37 ммоль, 1,3 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли HATU (140 мг, 0,37 ммоль, 1,3 экв.), DIEA (147 мг, 1,14 ммоль, 4,0 экв.) и 7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-амина гидрохлорида (80 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): колонка, колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 19\*150 мм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и ACN (34,0% ACN до 47,0% в течение 8 мин); детектор, УФ 220 нм. Эта очистка привела к 170 мг (90%) N-[6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 354 (M+H).

8. Синтез соединения 538:

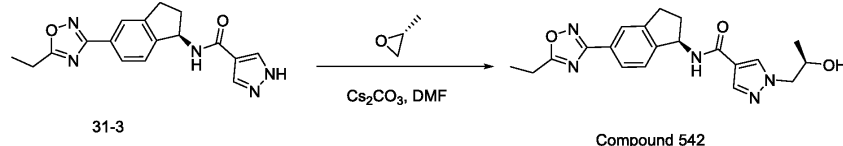


Рацемическую смесь N-[7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1-бензопиран-4-ил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамид (40 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) очищали хиральной ВЭЖХ со следующими условиями (колонка: Repaired Chiral IC; размер колонки: (R,R) WHELK-014 0,46\*10 см; 3,5 мкм; подвижная фаза: Hex (0,1% DEA): EtOH=80:20; инструмент: LC-79; детектор: УФ-254 нм). Эта очистка дала (R)-N-[7-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)хроман-4-ил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксамид (соединение 538) (15,1 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 354 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, хлороформ-д, ч./млн)  $\delta$  7,68-7,58 (м, 2H), 7,47 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 6,22 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,37 (к,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,37 (ддд,  $J=10,4, 6,7, 3,2$  Гц, 1H), 4,32-4,21 (м, 1H), 4,26 (с, 3H), 2,99 (к,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,20 (дтд,  $J=13,9, 6,5, 3,0$  Гц, 1H), 1,47 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Пример 35.

Синтез соединения 542:



К перемешиваемому раствору N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1H-пиразол-4-карбоксамид (1,5 г, 4,6 ммоль, 1 экв.) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,0 г, 9,2 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (20 мл) прибавляли (2R)-2-метилоксиран (0,4 г, 6,9 ммоль, 1,5 экв.; J&K Scientific, номер по каталогу № 352062) при комн. темп. в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере аргона. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (насыщ.) (100 мл x 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (1,48 г, 47,3% ee). Этот продукт объединяли с предыдущей порцией, полученной с использованием той же методикой (680 мг). Его очищали путем перемешивания в смеси ACN/EtOH (60 мл, 2/1) и фильтровали с получением N-[(7R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1-[(2R)-2-гидроксипропил]-7H-пиразол-4-карбоксамид (1,2 г, 97% ee) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС)  $m/z$  382 (M+H);

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,88 (м, 3H), 7,38 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 5,57 (дд,  $J=8,1, 16,2$  Гц, 1H), 4,96 (д,  $J=4,5$  Гц, 1H), 4,03 (м, 3H), 3,01 (м, 4H), 2,46 (м, 1H), 2,09-1,89 (м, 1H), 1,36 (т,  $J=6,0$  Гц, 3H), 1,06 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

Пример 36.

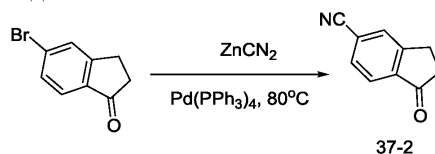
Синтез соединения 541.

Соединение 541 получали способом, аналогичным способу, описанному для соединения 541, используя (2S)-2-метилоксиран вместо (2R)-2-метилоксирана. НРМС (ЭС)  $m/z$  382 (M+H).

Пример 37.

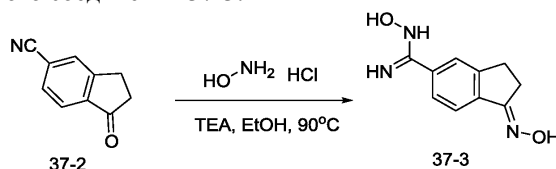
Промежуточное соединение I.

1. Синтез промежуточного соединения 37-2:



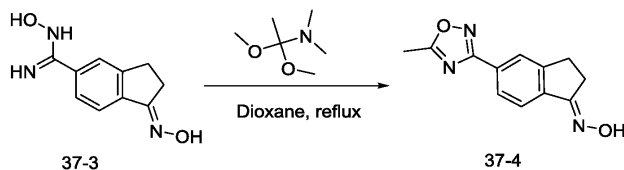
К раствору 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (80 г, 381 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (500 мл) добавляли  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (27,8 г, 237,61 ммоль, 0,63 экв.) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (15,8 г, 13,67 ммоль, 0,036 экв.). После перемешивания в течение ночи при 80°C на масляной бане, смесь охлаждали, и твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат разбавляли смесью этилацетата и воды (800 мл, 1/1). Органический слой удалили и водный слой дополнительно дважды экстрагировали этилацетатом (400 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE) с получением продукта. Данный продукт растирали со смесью PE/EA (80 мл, 10/1) с получением 48,3 г (81%) 1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбонитрила в виде твердого вещества желтого цвета.

2. Синтез промежуточного соединения 37-3:



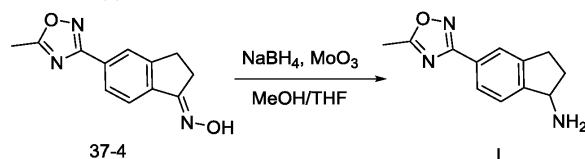
К раствору 1-оксо-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбонитрила (61,5 г, 392 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (1,5 L) добавляли  $\text{HO}-\text{NH}_2\cdot\text{HCl}$  (81,1 г, 1,2 моль, 3,00 экв.) и TEA (158,3 г, 1,6 моль, 4,00 экв.). После перемешивания в течение 2,5 ч при 85°C, полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) с получением 80 г (99%) (1Z)-N-гидрокси-1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксиимидамида в виде твердого вещества желтого цвета.

## 3. Синтез промежуточного соединения 37-4:



К раствору (1Z)-N-гидрокси-1-(гидроксиимино)-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбоксиимидаид (30 г, 146 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (60 мл) прибавляли (1,1-диметоксиэтил)диметиламина (20 г, 150 ммоль, 1,00 экв.). После перемешивания в течение ночи при 90°C полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ) с получением 22 г (66%) N-[(1Z)-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илиден]гидроксиламина в виде твердого вещества коричневого цвета.

## 4. Синтез промежуточного соединения I:



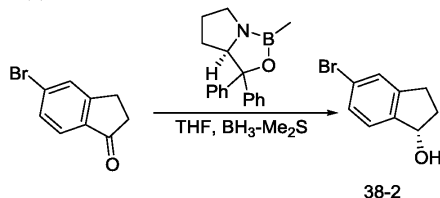
К раствору N-[(1E)-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-илиден]гидроксиламина (15,6 г, 68,1 ммоль, 1,00 экв.) в смеси MeOH и ТГФ (300/300 мл) порциями добавляли MoO<sub>3</sub> (19,8 г, 138 ммоль, 2,00 экв.) и NaBH<sub>4</sub> (10,4 г, 273,68 ммоль, 4,00 экв.). После перемешивания в течение ночи при комн. темп., реакцию погасили прибавлением NH<sub>4</sub>Cl (водн.) (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH) с получением продукта. Данный продукт растирали с ЕА:РЕ (1/10) с получением 11 г (75%) 5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина (промежуточное соединение I) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. НРМС (ЭС) m/z 199 (M-17).

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, 300 МГц, м.д.): δ 7,99 (2H, с), 7,66 (1H, м), 6,49 (2H, с), 4,56-4,51 (1H, т, J=7,2), 3,16-3,00 (1H, м), 2,92-2,82 (1H, м), 2,66 (3H, с), 2,44-2,43 (1H, м), 1,99-1,80 (1H, м).

Пример 38.

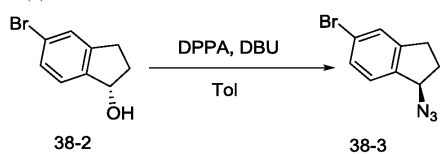
Промежуточное соединение II.

## 1. Синтез промежуточного соединения 38-2:



К раствору 5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-он (50 г, 237 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (400 мл) прибавляли (3R)-1-метил-3,3-дифенилгексагидропирроло[1,2-с][1,3,2]оксазоборол (1M в PhMe) (37 мл, 0,15 экв.) в атмосфере азота. За этим последовало прибавление по каплям борана-метилсульфида (10M в ТГФ) (32,2 г, 1,4 экв.) с перемешиванием при -10°C в течение 1 ч. После перемешивания в течение 3 часов при -10°C, реакцию погасили медленным добавлением воды (200 мл). Полученный раствор три раза экстрагировали ЕА (200 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (упакованный 1% ТЕА в РЕ) (ЕА/РЕ, 1/3) с получением продукта. Данный продукт растирали с гексаном (300 мл) с получением 38 г (75%) (1S)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. НРМС (ЭС) m/z 339 (M-17).

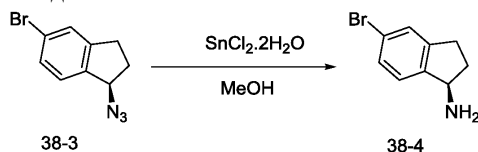
## 2. Синтез промежуточного соединения 38-3:



К раствору (1S)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (42 г, 197 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (500 мл) прибавляли DPPA (74,29 г, 269,95 ммоль, 1,37 экв.) в атмосфере азота. К данной смеси прибавляли DBU (45 г, 295 ммоль, 1,50 экв.) по каплям с перемешиванием при 0°C в течение 1 ч. После перемешивания в течение 3 ч при от 0 до 15°C, смесь разбавляли ЕА (400 мл), трижды промывали водой (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (упакованный с 1% ТЕА в РЕ) (РЕ) с получением 44,4 г (95%) (1R)-1-азидо-5-

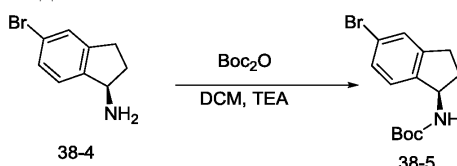
бром-2,3-дигидро-1Н-индена в виде масла темно-коричневого цвета. Масло темно-коричневого цвета использовали для следующей стадии без дальнейшей очистки. НРМС (ЭС)  $m/z$  195, 197 (M-42).

### 3. Синтез промежуточного соединения 38-4:



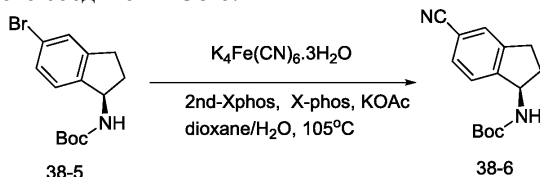
К раствору (1R)-1-азидо-5-бром-2,3-дигидро-1H-индана (44,3 г, 186 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (600 мл) осторожно прибавляли  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (76 г, 337 ммоль, 1,81 экв.). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, смесь разбавляли EA (500 мл) и NaOH (2N, 700 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат отделили, и водный слой экстрагировали EA (300 мл). Объединенные органические слои дважды экстрагировали HCl (1N, 500 мл), и водные слои объединяли. pH водных слоев доводили до 11 с помощью гидроксида натрия (насыщ.) и три раза экстрагировали EA (300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 31,8 г (80%) (1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин в виде масла желтого цвета. HPMC (ЭС)  $m/z$  195, 197 (M-16).

#### 4. Синтез промежуточного соединения 38-5:



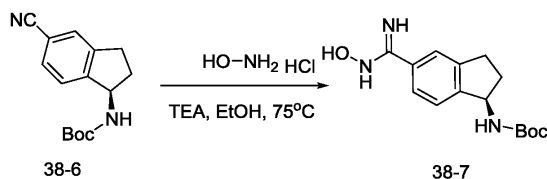
К раствору (1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина (31,8 г, 150 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (500 мл) прибавляли ТЕА (22,7 г, 224,76 ммоль, 1,5 экв.) и по каплям прибавляли раствор (Вос)<sub>2</sub>O (39,2 г, 180 ммоль, 1,20 экв.) в ДХМ (150 мл) при -5°C в течение периода 45 мин. Смесь затем нагревали до комн. темп., перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, разбавляли ДХМ (200 мл), дважды промывали водой (500 мл) и солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт растирали со смесью гексанов (300 мл) с получением 38,7 г (83%) трет-бутил N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 256. 258 (M+H-56).

### 5. Синтез промежуточного соединения 38-6:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (25,5 г, 81,7 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (270 мл) добавляли  $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$  (17,3 г, 41 ммоль, 0,50 экв.), предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (965 мг, 1,23 ммоль, 0,02 экв.), X-phos (584 мг, 1,22 ммоль, 0,01 экв.) и раствор KOAc (16,0 г, 163 ммоль, 2,00 экв.) в воде (270 мл) в атмосфере азота. После перемешивания при 105°C в течение 5 ч, полученный раствор разбавляли EA (500 мл). Твердые вещества удаляли фильтрованием. Фильтрат отделили, и водный слой дважды экстрагировали EA (300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EA/PE, 15/85) с получением 20 г (94%) трет-бутил N-[(1R)-5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. HPMC (ЭС) m/z 259 (M+H).

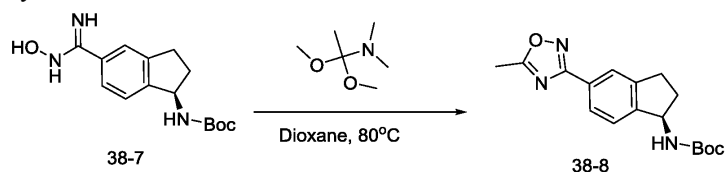
### 6. Синтез промежуточного соединения 38-7:



К раствору гидроксилamina гидрохлорида (18,7 г, 269 ммоль, 2,0 экв.) в EtOH (600 г, 13,0 моль, 96 экв.) добавляли TEA (27,4 г, 271 ммоль, 2,00 экв.) и трет-бутил N-[(1R)-5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамат (35 г, 135,5 ммоль, 1,00 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. После перемешивания при 75°C в течение 2 ч, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 45 г трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Белое твердое вещество с металлическим оттенком использовали на следующую

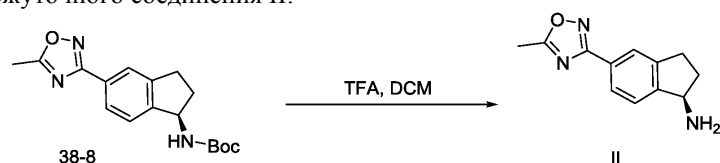
щей стадии без дальнейшей очистки. НРМС (ЭС)  $m/z$  292 (M+H).

#### 7. Синтез промежуточного соединения 38-8:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (5 г, 17,2 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (30 мл) прибавляли (1,1-диметоксиэтил)диметиламин (4,6 г, 34,2 ммоль, 2,00 экв.) в атмосфере азота. После перемешивания при 80°C в течение 2 ч, смесь разбавляли водой (30 мл) и трижды экстрагировали ЕА (50 мл). Объединенные органические слои трижды промывали соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт растирали со смесью ЕА и гексанов с получением 2,8 г (52%) трет-бутил N-[(1R)-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. НРМС (ЭС)  $m/z$  316 (M+H).

#### 8. Синтез промежуточного соединения II:



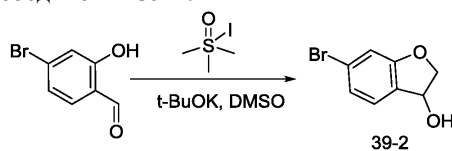
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (2,8 г, 9,0 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30 мл) прибавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре, полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворили в смеси ЕА (20 мл) и воды (5 мл). pH раствора доводили до 10 с помощью карбоната натрия (насыщ.) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагелевой колонке с ДХМ/МеОН (10/1) в качестве элюента с получением 1,1 г (56%) (1R)-5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-амина (промежуточное соединение II) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  199 (M-16).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$  м.д.)  $\delta$  7,85-7,76 (м, 2H), 7,49 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,22 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 2,91 (дд,  $J=16,0, 8,7, 2,8$  Гц, 1H), 2,75 (дт,  $J=16,4, 8,7$  Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,36 (дтд,  $J=12,3, 7,5, 2,8$  Гц, 1H), 2,17 (с, 2H), 1,62 (ддт,  $J=12,3, 9,4, 8,6$  Гц, 1H).

Пример 39.

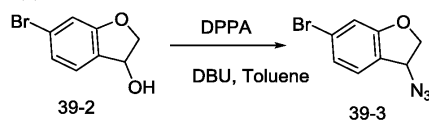
Промежуточное соединение III.

#### 1. Синтез промежуточного соединения 39-2:



К раствору 4-бром-2-гидроксибензальдегида (31,5 г, 156 ммоль, 1,00 экв.) в ДМСО (500 мл) прибавляли S,S-диметилметансульфинилиодид (41,3 г, 188 ммоль, 1,20 экв.). Смесь охлаждали до 0°C и порциями прибавляли t-BuOK (21,0 г, 187 ммоль, 1,20 экв.) при 0°C в течение периода 15 мин. Смесь затем нагревали до комн. темп. После перемешивания в течение 1,5 ч при комнатной температуре, полученный раствор разбавляли водой (500 мл) и четыре раза экстрагировали ЕА (400 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением материала. Этот материал объединяли с предыдущей порцией (в той же загрузке) и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/4) с получением 51,7 г 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ола в виде белого твердого вещества. Продукт хранили в атмосфере  $\text{N}_2$ .

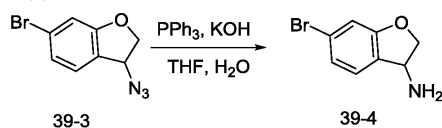
#### 2. Синтез промежуточного соединения 39-3:



К раствору 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ола (30 г, 140 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (480 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли DPPA (42,2 г, 153 ммоль, 1,10 экв.) и по каплям добавляли раствор DBU (23,3 г, 153 ммоль, 1,10 экв.) в толуоле (20 мл) при 0°C в течение периода 30 мин. После перемешивания при 15°C в течение 3,5 ч, полученный раствор разбавляли ЕА (500 мл), промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали

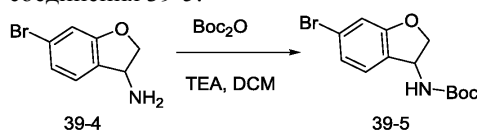
хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/9) с получением 30 г (90%) 3-азидо-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофурана в виде масла желтого цвета.

3. Синтез промежуточного соединения 39-4:



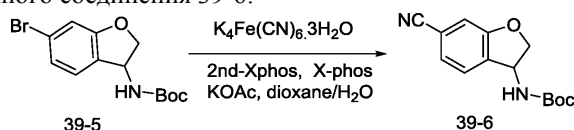
К раствору 3-азидо-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофурана (28 г, 117 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (400 мл) прибавляли  $\text{PPh}_3$  (45,8 г, 175 ммоль, 1,50 экв.) при комн. темп. После перемешивания в течение 1 ч, смесь выливали в раствор гидроксида калия (16,3 г, 291 ммоль, 2,49 экв.) в воде (100 мл) и перемешивали в течение дополнительных 3 ч. Смесь затем нагревали до 55°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп. И разбавляли ЕА (500 мл) и соевым раствором (200 мл). Водный слой дважды экстрагировали ЕА (300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (MeOH/ЕА, 1/9) с получением 18 г 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амина в виде масла желтого цвета.

4. Синтез промежуточного соединения 39-5:



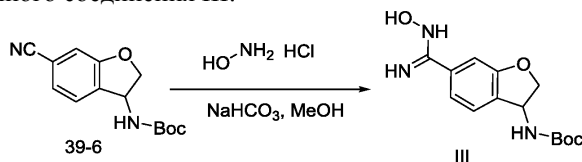
К раствору 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амина (18,1 г, 84,6 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (200 мл), охлажденному до 0°C, в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли TEA (17,1 г, 169 ммоль, 2,00 экв.) и по каплям добавляли раствор  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (18,4 г, 84,3 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (200 мл). Смесь затем перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, разбавляли ДХМ (400 мл), промывали водой (400 мл) и соевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 6/94) с получением 18,4 г (69%) трет-бутил N-(6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

5. Синтез промежуточного соединения 39-6:



К раствору трет-бутил N-(6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)карбамата (17,4 г, 55,3 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (260 мл) добавляли  $\text{FeK}_4(\text{CN})_6\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (11,7 г, 27,7 ммоль, 0,50 экв.), X-phos (400 мг, 0,84 ммоль, 0,02 экв.), предварительный катализатор 2G-Xphos (650 мг, 0,83 ммоль, 0,01 экв.) и раствор KOAc (11 г, 112 ммоль, 2,03 экв.) в воде (260 мл) в атмосфере азота. После перемешивания при 80°C в течение 4 ч, полученный раствор разбавляли ЕА (500 мл) и фильтровали для удаления твердых веществ. Водный слой трижды экстрагировали ЕА (300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 19/81) с получением 14,3 г (99%) трет-бутил N-(6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

6. Синтез промежуточного соединения III:

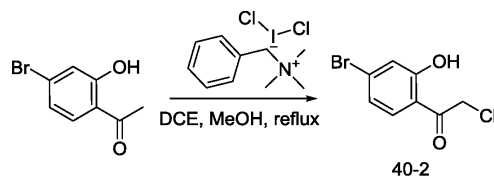


К раствору трет-бутил N-(6-циано-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил)карбамата (13,3 г, 51,1 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (270 мл) добавляли  $\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}$  (7,06 г, 102 ммоль, 2,00 экв.) и гидрокарбонат натрия (13 г, 155 ммоль, 3,03 экв.). После перемешивания в течение 80°C в течение 4 ч, твердые вещества отфильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 14,3 г (95%) трет-бутил N-[6-(N-гидроксикарбамимидаил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (промежуточное соединение III) в виде белого твердого вещества.

Пример 40.

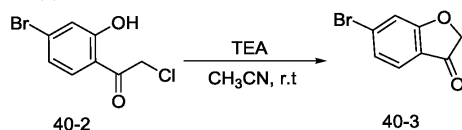
Промежуточное соединение IV.

1. Синтез промежуточного соединения 40-2:



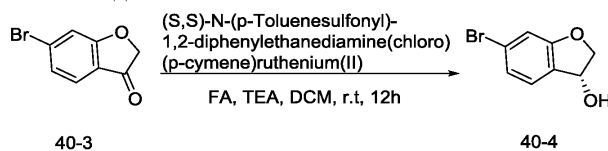
К раствору 1-(4-бром-2-гидроксифенил)этан-1-она (35 г, 163 ммоль, 1,0 экв.) в смеси DCE (800 мл) и MeOH (320 мл) прибавляли бензилтриметилазаний дихлориоданид (113 г, 325 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч; охлаждали до комн. темп.; концентрировали при пониженном давлении; растворяли в ДХМ (800 мл); промывали водой (400 мл), соевым раствором (400 мл) и NaHSO<sub>3</sub> (5%, 500 мл); сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; и концентрировали при пониженном давлении с получением 45,3 г 1-(4-бром-2-гидроксифенил)-2-хлорэтан-1-она в виде твердого вещества коричневого цвета.

2. Синтез промежуточного соединения 40-3:



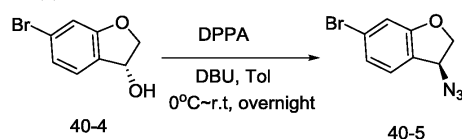
К раствору 1-(4-бром-2-гидроксифенил)-2-хлорэтан-1-она (43,1 г, 173 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (1,2 л) прибавляли раствор TEA (26,2 г, 259 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (15 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч, концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в ЕА (800 мл), промывали водой (400 мл) и соевым раствором (400 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ/РЕ, 3/7) с получением 15 г (41%) 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-она в виде твердого вещества желтого цвета.

3. Синтез промежуточного соединения 40-4:



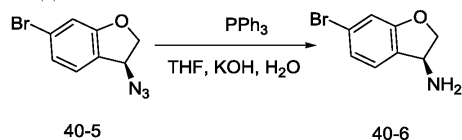
К FA (14,6 г, 318 ммоль, 3,5 экв.), охлажденной до 0°C по каплям прибавляли TEA (27,5 г, 272 ммоль, 3,0 экв.) с перемешиванием в атмосфере азота. К данной смеси добавляли раствор 6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-она (19,4 г, 90,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (500 мл) и (S,S)-N-(п-толуолсульфонил)-1,2-дифенилэтандиамина(хлор)(п-кумол)рутения(II) (1,65 г, 2,6 ммоль, 0,03 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и выливали в воду (500 мл). Полученный раствор трижды экстрагировали ДХМ (500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 1/9) с получением 13,4 г (69%) (3R)-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ола в виде твердого вещества желтого цвета с 96% ee. (Chiral\_SFC, CHIRALPAK AD-H 4,6\*100 мм, 5 мкм).

4. Синтез промежуточного соединения 40-5:



К раствору (3R)-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ола (13,4 г, 62,3 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (250 мл), охлажденному до 0°C, добавляли DPPA (20,6 г, 74,8 ммоль, 1,2 экв.) и по каплям добавляли раствор DBU (14,2 г, 93,3 ммоль, 1,50 экв.) в толуоле (50 мл). Смесь перемешивали в течение ночи, выливали в ЕА (500 мл), дважды промывали водой (250 мл) и соевым раствором (250 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 5/95) с получением 10,4 г (3S)-3-азидо-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофурана в виде масла желтого цвета.

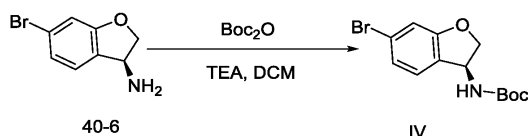
5. Синтез промежуточного соединения 40-6:



К раствору (3S)-3-азидо-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофурана (10,4 г, 43,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (150 мл) добавляли PPh<sub>3</sub> (22,8 г, 86,8 ммоль, 2,0 экв.) и раствор гидроксида калия (6,1 г, 108 ммоль, 2,5 экв.) в воде (40 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и комн. темп. в течение ночи. Водный слой

трижды экстрагировали ЕА (100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА) с получением 10,6 г (3S)-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин в виде масла желтого цвета.

6. Синтез промежуточного соединения IV:

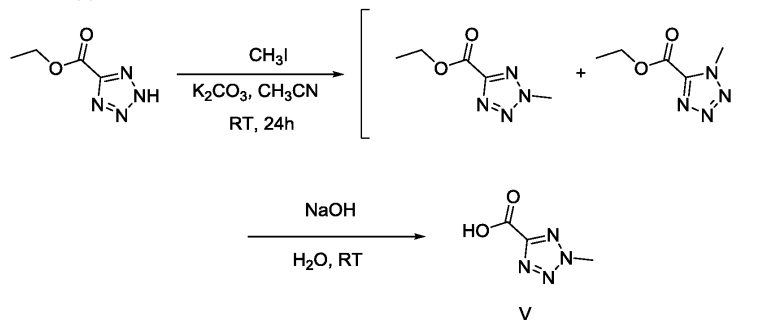


К раствору (3S)-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин, (10,6 г, 49,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (200 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли TEA (10,0 г, 99,2 ммоль, 2,0 экв.) и раствор  $\text{Boc}_2\text{O}$  (11,9 г, 54,6 ммоль, 1,1 экв.) в ДХМ (50 мл) в течение периода 30 мин. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи, выливали в воду (300 мл), и трижды экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 60/40) с получением промежуточного продукта, который растирали с этанолом/водой (5/4) с получением 9,2 г (97% ее) трет-бутил N-[(3S)-6-бром-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (промежуточное соединение IV) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС)  $m/z$  258, 260 ( $M+H$ -56).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , м.д.)  $\delta$  7,53 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 1H), 7,05 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 5,21 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,66 (т,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,23 (дд,  $J=9,6, 5,4$  Гц, 1H), 1,38 (с, 9H).

Пример 41.

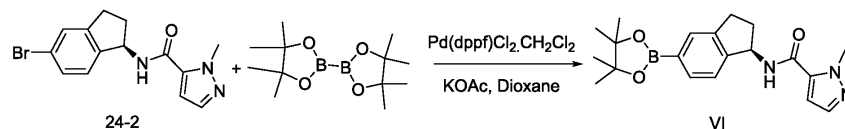
Промежуточное соединение V:



К перемешиваемому раствору этил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-карбоксилата (100 г, 704 ммоль, 1,0 экв.) в АСН (750 мл) прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (214 г, 1,5 моль, 2,2 экв.). После смесь перемешивали в течение 15 мин, прибавляли MeI (210 г, 1,47 моль, 2,1 экв.), и смесь перемешивали в течение 14 ч. Смесь затем фильтровали, и осадок на фильтре три раза промывали АСН (300 мл). Объединенный фильтрат объединяли с водным NaOH (4 N, 220 мл, 845 ммоль, 1,2 экв.) в комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. Затем АСН удаляли роторным испарением, и pH водного раствора доводили до 1-2 с помощью HCl (6N). К данной смеси прибавляли достаточно ЕА для растворения осадка. Фазы разделяли, и водный слой четыре раза экстрагировали ЕА (1 л). Объединенные органические фракции сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Материал суспендировали в ДХМ (165 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием, трижды промывали ДХМ (30 мл) и сушили в вакууме с получением 2-метил-2Н-1,2,3,4-тетразол-5-карбоновой кислоты (27 г, 30%) (промежуточное соединение V) в виде белого твердого вещества.

Пример 41.

Промежуточное соединение VI:

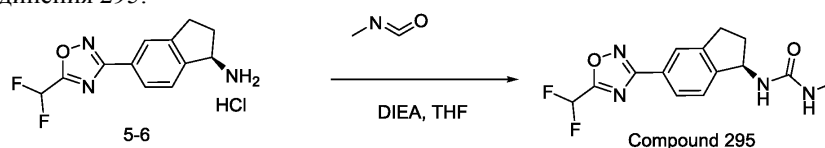


К раствору N-[(1R)-5-бром-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1-метил-1Н-пиразол-5-карбоксиамида (1,6 г, 5,00 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли  $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мг, 0,61 ммоль, 0,05 экв.), KOAc (1,2 г, 12,2 ммоль, 2,50 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1,52 г, 5,99 ммоль, 1,20 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комн. темп., отфильтровали для удаления твердых веществ, разбавляли ЕА (50 мл), промывали водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ЕА/РЕ, 13/87) с получением 2,05 г 1-метил-N-[(1R)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил]-1Н-пиразол-5-карбоксиамида (промежуточное соединение VI) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.



## Пример 42.

Синтез соединения 295:



К суспензии промежуточного соединения 5-6 (40 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,0 мл) прибавляли DIEA (46 мкл, 0,28 ммоль, 2,0 экв.) и изоцианатометан (15,9 мг, 0,28 ммоль, 2,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч, концентрировали и растирали с MeOH с получением 14,4 мг (R)-1-(5-(5-(дифторметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-3-метилмочевины (соединение 295) в виде твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 309,1 (M+H).

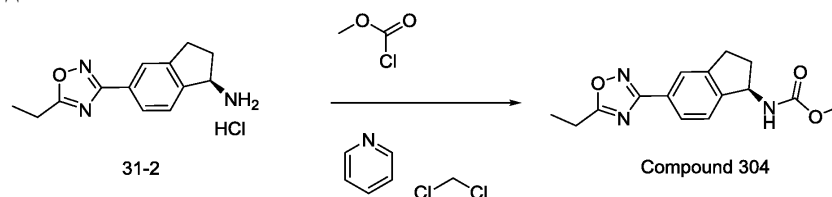
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94-7,87 (м, 2H), 7,55 (т, J=52 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 6,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,75 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,18 (к, J=8,2 Гц, 1H), 3,03-2,95 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, J=16,4, 1H), 2,62 (д, J=4,7 Гц, 3H), 2,48-2,39 (м, 1H), 1,83-1,71 (м, 1H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 295:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 289          | M+H = 335,1   |
| 292          | M+H = 337,1   |
| 295          | M+H = 309,1   |
| 296          | M+H = 323,1   |
| 297          | M+H = 349,1   |
| 298          | M+H = 363,1   |

## Пример 43.

Синтез соединения 304:



К суспензии промежуточного соединения 31-2 (1,04 г, 3,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10,0 мл) прибавляли пиридин (6,2 г, 78,3 ммоль, 20,0 экв.) и метилхлорформиат (0,44 г, 4,7 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, разбавляли ЕА, промывали водой, водный раствор NH<sub>4</sub>Cl и солевой раствор, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали и очищали на силикагеле, используя ЕА/HE (20-100%) в качестве элюента с получением твердого вещества. Твердое вещество растирали с ацетонитрилом с получением 1,03 г метил-(R)-1-(5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата (соединение 304) в виде твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 288,2 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метилхлорид-d<sub>2</sub>) δ 8,00-7,92 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,33-5,24 (м, 1H), 5,03 (шир., 1H), 3,74 (с, 3H), 3,13-2,88 (м, 4H), 2,72-2,59 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,46 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 305:

| Соединение № | HPMC (ЭС) m/z | Соединение № | HPMC (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 278          | M+H = 324     | 325          | M+H = 342,2   |
| 279          | M+H = 338,1   | 326          | M+H = 340,2   |
| 280          | M+H = 352,1   | 327          | M+H = 344,2   |
| 282          | M+H = 310,1   | 328          | M+H = 354,2   |
| 291          | M+H = 351,1   | 333          | M+H = 338,1   |
| 303          | M+H = 274,1   | 334          | M+H = 350,1   |
| 304          | M+H = 288,1   | 345          | M+H = 341,1   |
| 305          | M+H = 300,1   | 348          | M+H = 302     |
| 306          | M+H = 304,1   | 349          | M+H = 290     |
| 307          | M+H = 302,1   | 350          | M+H = 300     |
| 319          | M+H = 314,1   | 358          | M+H = 344,1   |
| 320          | M+H = 316,1   | 359          | M+H = 360,2   |
| 321          | M+H = 328,1   | 360          | M+H = 385,2   |
| 322          | M+H = 330,1   | 361          | M+H = 401,1   |
| 323          | M+H = 328,2   | 362          | M+H = 386,1   |
| 324          | M+H = 332,1   | 363          | M+H = 400,1   |

Пример 44.

Синтез соединения 551.

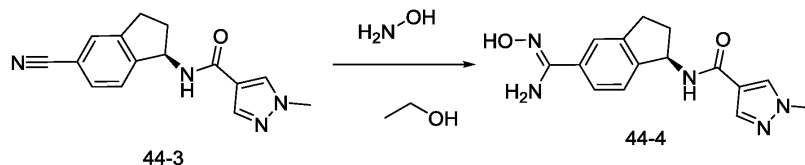
1. Синтез промежуточного соединения 44-3:



К смеси 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (2,3 г, 18,2 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (2,1 г, 15,1 ммоль, 1,0 экв.) и EDCI (5,8 г, 30,3 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (10 мл) прибавляли DIEA (7,5 мл, 45,4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим прибавлением (R)-1-амино-2,3-дигидро-1H-инден-5-карбонитрила 4-метилбензолсульфоната (5,0 г, 15,1 ммоль, 1,0 экв.) и продолжали перемешиваться в течение ночи. К данной смеси прибавляли воду (60,0 мл). Твердое вещество собирали, промывали еще водой (20,0 мл) и сушили с получением 3,5 г (86%) (R)-N-(5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида (44-3) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. HPMC (ЭС) 267,1 (M+H).

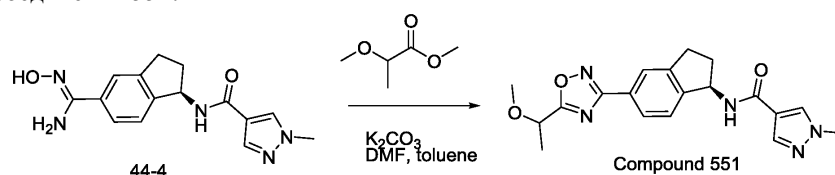
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d<sub>2</sub>) δ 7,86 (с, 1H), 7,74 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 6,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,69 (к, J=8,3 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,15-2,90 (м, 2H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 1H).

2. Синтез промежуточного соединения 44-4:



К суспензии (R)-N-(5-циано-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида (3,0 г, 11,3 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20,0 мл) прибавляли гидроксилмин (50% масс/масс, 4,0 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч и концентрировали досуха с получением 3,3 г (98%) (R,Z)-N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида (44-4) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. HPMC (ЭС) m/z 300,1 (M+H).

3. Синтез соединения 551:



К суспензии (R,Z)-N-(5-(N'-гидроксикарбамимидоил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамида (140 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в смеси толуола и ДМФА (5,0 мл, 9/1) прибавляли

метил-2-метоксипропаноат (165,8 мг, 1,4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь герметично закрывали, нагревали до 120°C в течение ночи, охлажденную до комн. темп. и отфильтровали твердое вещество. Фильтрат концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (серия Agilent 1100), колонка, Phenomex Genpuri, 5 мкм, 21,5\*150 мм; подвижная фаза, вода (0,1 НСООН) и АСН (35,0% АСН до 55,0% за 8 мин). Эта очистка дала 85 мг (49%) N-((1R)-5-(5-(1-метоксиэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксиамида (соединение 551). НРМС (ЭС) m/z 368,1 (M+H).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метиленхлорид-d<sub>2</sub>) δ 8,01 (с, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,20 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,68 (к, J=8,1 Гц, 1H), 4,73 (к, J=6,7 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,47 (с, 3H), 3,15-3,04 (м, 1H), 3,04-2,92 (м, 1H), 2,76-2,62 (м, 1H), 2,05-1,89 (м, 1H), 1,66 (д, J=6,7 Гц, 3H).

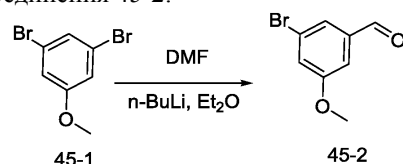
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 551:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 543          | M+H= 396,1    | 548          | M+H= 396,1    |
| 544          | M+H= 382,1    | 549          | M+H= 354,1    |
| 545          | M+H= 352,1    | 550          | M+H= 354,1    |
| 546          | M+H= 368,1    | 551          | M+H= 368,1    |
| 547          | M+H= 336,1    | 552          | M+H= 354,1    |

#### Пример 45.

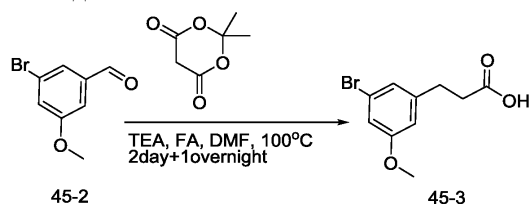
##### Синтез соединения 609.

##### 1. Синтез промежуточного соединения 45-2:



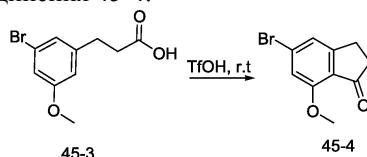
Раствор 1,3-дибром-5-метоксибензола (24,5 г, 92,13 ммоль, 1 экв.) в Et<sub>2</sub>O (400 мл) в атмосфере азота, охлаждали до -78°C и перемешивали в течение 20 мин прибавляли n-BuLi (2,5 моль/л в ТГФ, 44 мл, 1,20 экв.) по каплям при -78°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 1 ч при -78°C с последующим прибавлением по каплям ДМФА (8,1 г, 110,55 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 45 мин при -78°C, реакционную смесь осторожно погасили водой (200 мл) и дважды экстрагировали EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением смеси, который дополнительно растирали с гексаном (200 мл) с получением 3-бром-5-метоксибензальдегида (45-2) (14,5 г, 73,2%) в виде белого твердого вещества.

##### 2. Синтез промежуточного соединения 45-3:



К муравьиной кислоте (10,8 г, 233,95 ммоль, 3 экв.) при 0°C по каплям прибавляли TEA (9,5 г, 93,58 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при комн. темп., к данной смеси по каплям добавляли 3-бром-5-метоксибензальдегид (16,77 г, 77,98 ммоль, 1 экв.) и 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (11,2 г, 77,71 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (75 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 50 ч, охлаждали до 0°C, погасили конц. HCl (20 мл) и разбавляли водой (500 мл). Смесь трижды экстрагировали ДХМ (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали NaOH (1N, 500 мл). Водную фазу объединяли, подкисляли до pH 2 с помощью конц. HCl, и дважды экстрагировали EtOAc (300 мл). Объединенные органические слои дважды промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(3-бром-5-метоксифенил)пропановой кислоты (45-3) (13 г, 64,34%) в виде масла желтого цвета.

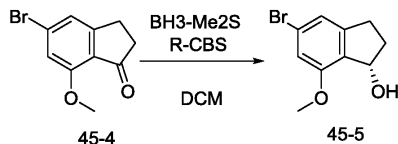
##### 3. Синтез промежуточного соединения 45-4:



Раствор 3-(3-бром-5-метоксифенил)пропановой кислоты (30 г, 115,79 ммоль, 1 экв.) в трифлатной кислотой (90 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили

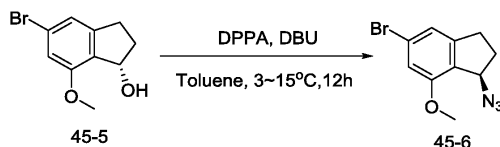
добавлением ледяной воды (1000 мл) при 0°C и трижды экстрагировали EtOAc (500 мл). Объединенные органические слои дважды промывали NaHCO<sub>3</sub> (500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде, градиент от 35 до 65% в течение 40 мин; детектор, УФ 254 нм с получением 1,6 г 5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (45-4) в виде белого твердого вещества.

4. Синтез промежуточного соединения 45-5:



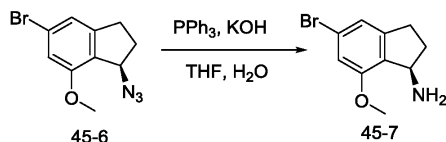
К раствору 5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (1,68 г, 6,97 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (60 мл) при -10°C прибавляли R-CBS (1 моль/л в толуоле, 1,185 мл, 1,19 ммоль, 0,17 экв.). К данному раствору перемешивали 10 мин при -10°C прибавляли BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (10 моль/л, 1,18 мл, 11,8 ммоль, 1,70 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, погасили ледяной водой (10 мл) и дважды экстрагировали EA (100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл) сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией, используя ACN и воду в качестве элюента с получением 680 мг (40%) (1S)-5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (45-5) в виде белого твердого вещества.

5. Синтез промежуточного соединения 45-6:



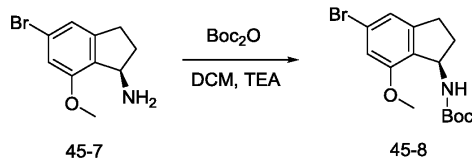
К раствору (1S)-5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ола (650 мг, 2,67 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) при 0°C по каплям добавляли DBU (1221,2 мг, 8,02 ммоль, 3 экв.) и DPPA (1471,7 мг, 5,35 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 10 ч, реакционную смесь погасили водой (10 мл) и трижды экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя PE/EtOAc (3:1) с получением 530 мг (74%) (1R)-1-азидо-5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-индена (45-6) в виде масла бледно-желтого цвета.

6. Синтез промежуточного соединения 45-7:



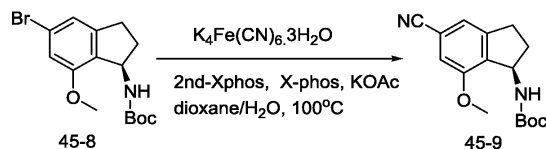
К раствору (1R)-1-азидо-5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-индена (550 мг, 2,05 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли PPh<sub>3</sub> (645,7 мг, 1,2 экв.) и по каплям добавляли KOH (287,7 мг, 5,13 ммоль, 2,5 экв.) в воде (1,5 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и при 50°C в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 1,5 г смеси, содержащей (1R)-5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (45-7).

7. Синтез промежуточного соединения 45-8:



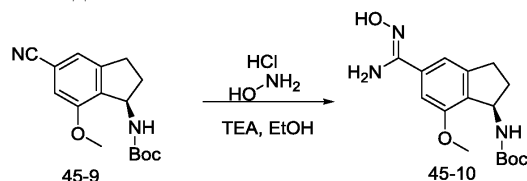
К раствору (1R)-5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-амин (1,5 г смеси из предыдущей стадии) в ДХМ (6 мл), прибавляли TEA (601,8 мг, 5,95 ммоль, 3,0 экв.) и Boc<sub>2</sub>O (649,0 мг, 2,97 ммоль, 1,50 экв.). После перемешивания при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазной флэш-хроматографии со следующими условиями: колонка, силикагель C18; подвижная фаза, ACN в воде, от 30% до 70% градиент за 30 мин; детектор, УФ 254 нм с получением 330 мг трет-бутил-N-[(1R)-5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (45-8) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

## 8. Синтез промежуточного соединения 45-9:



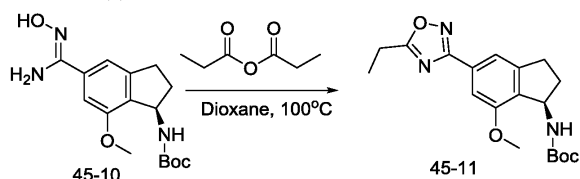
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-бром-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (320 мг, 0,94 ммоль, 1 экв.) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли  $K_4Fe(CN)_6 \cdot 3H_2O$  (197,5 мг, 0,47 ммоль, 0,50 экв.), 2-го поколения X-PHOS (14,7 мг, 0,02 ммоль, 0,02 экв.) и X-Phos (8,9 мг, 0,02 ммоль, 0,02 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч, охлаждали до комн. темп., разбавляли водой (20 мл) и трижды экстрагировали ЕА (20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл) сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали силикагелем, элюируя РЕ/ЕА (10/1) с получением 190 мг (74%) трет-бутил (R)-(5-циано-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата (45-9) в виде белого твердого вещества.

## 9. Синтез промежуточного соединения 45-10:



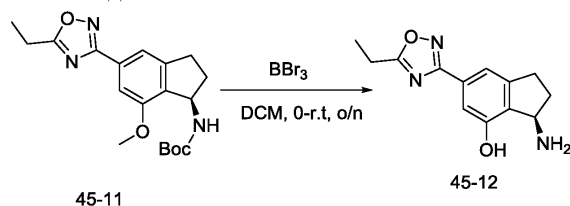
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-циано-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (180 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (3 мл) прибавляли ТЕА (126,3 мг, 1,25 ммоль, 2,0 экв.) и гидроксилламин гидрохлорид (86,3 мг, 1,24 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении с получением 300 мг трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (45-10) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

## 10. Синтез промежуточного соединения 45-11:



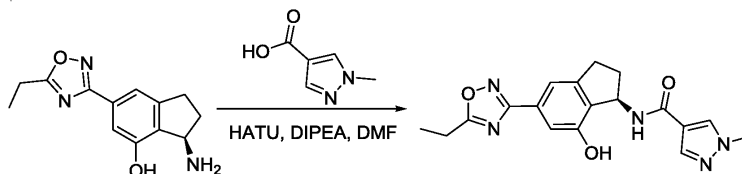
К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(N-гидроксикарбамимидоил)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (270 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) прибавляли пропаноилпропаноат (108,2 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч и при 100°C в течение 7 ч, охлажденную до комн. темп. концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя РЕ/EtOAc (9:1) с получением 170 мг (56%) трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (45-11) в виде белого твердого вещества.

## 11. Синтез промежуточного соединения 45-12:



К раствору трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-7-метокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (160 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,0 мл) при 0°C по каплям прибавляли трибромборан (2,23 мл, 2,23 ммоль, 5,01 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 80 ч, охлаждали до 0°C, погасили MeOH (1 мл), концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, колонка X Bridge Prep OBD C-18, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л  $NH_4HCO_3$ ) и ACN (34% фазы В до 52% за 8 мин); детектор 254 нм, с получением 30 мг (20%) трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (45-12) в виде белого твердого вещества.

## 12. Синтез соединения 609:



К раствору 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (21,9 мг, 0,17 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) добавляли HOAt (13,0 мг, 0,10 ммоль, 1,1 экв.), EDCI (18,3 мг, 0,10 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (22,5 мг, 0,17 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин с последующим прибавлением трет-бутил N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]карбамата (30 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (2#SHIMADZU (HPLC-01)): колонка, колонка X Bridge Prep OBD C18, 30\*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и ACN (26% фазы В до 45% за 8 мин); детектор получили 25 мг продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ со следующими условиями (препаративная ВЭЖХ): колонка, CHIRALPAK IE, 2\*25 см, 5 мкм; подвижная фаза, Нех: ДХМ=3:1 (10 мМ  $\text{NH}_3$  в MeOH) и EtOH (выдержали 50% EtOH/HE в течение 16 мин) с получением 11,1 мг (36%) N-[(1R)-5-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-7-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид (соединение 609) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 354 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)  $\delta$  9,62 (шир., 1H), 7,90 (шир., 1H), 7,75 (шир., 1H), 7,50 (шир., 2H), 6,30 (шир., 1H), 5,49 (шир., 1H), 3,95 (с, 3H), 3,27-3,19 (м, 1H), 2,99 (м, 3H), 2,72 (с, 1H), 2,15 (с, 1H), 1,46 (шир., 3H).

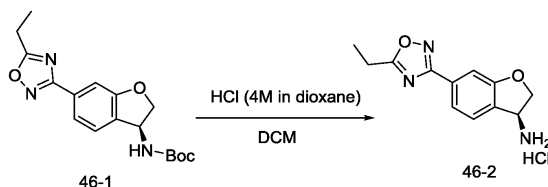
Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 609:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|
| 562          | M+H = 356     |
| 588          | M+H = 372     |
| 699          | M+H = 356     |

## Пример 46.

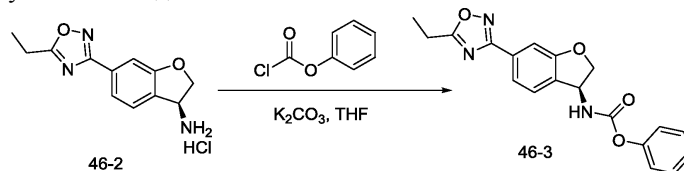
## Синтез соединения 744.

## 1. Синтез промежуточного соединения 46-2:



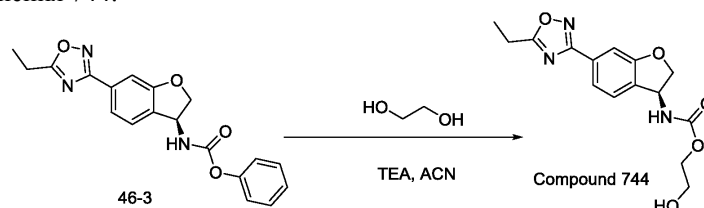
К перемешиваемому раствору трет-бутил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (900 мг, 2,716 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при комн. темп. по каплям прибавляли HCl (4 М в диоксане, 10 мл, 329,119 ммоль, 121,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением 739 мг (3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорида в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

## 2. Синтез промежуточного соединения 46-3:



К перемешиваемому раствору (3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-амин гидрохлорида (700,0 мг, 2,62 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50,0 мл) при 0°C по каплям прибавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (722,8 мг, 5,2 ммоль, 2,0 экв.) и фенилхлорформат (450,33 мг, 2,876 ммоль, 1,10 экв.). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и разбавляли водой. Осадок отфильтровали, трижды промывали EtOAc (10 мл). Водный слой дважды экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали и очищали на силикагеле, элюируя PE/EA (4/1) с получением 0,88 г (96%) фенил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 352 (M+H).

## 3. Синтез соединения 744:



К перемешиваемому раствору фенил N-[(3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (80,0 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (4,0 мл) при комн. темп. по каплям добавляли этиленгликоль (17,0 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (46,1 мг, 0,456 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч, охлаждали до комн. темп. и очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: колонка Xselect CSH OBD 30\*150 мм, 5 мкм, н; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0,1%  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 18 В до 38 В за 9 мин) с получением 2-гидроксиэтила 26,5 мг (36%) N-[(3S)-6-(5-этил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-3-ил]карбамата (соединение 744) (26,5 мг, 36,45%) в виде белого твердого вещества. НРМС (ЭС) m/z 320 (M+H).

$^1\text{H}$  ЯМР ((300 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,38 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,31 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,02 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,00 (к, J=7,5 Гц, 2H), 1,33 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Следующие соединения были получены способами, аналогичными способу, описанному для соединения 744:

| Соединение № | НРМС (ЭС) m/z | Соединение № | НРМС (ЭС) m/z |
|--------------|---------------|--------------|---------------|
| 299          | M+H = 323,1   | 740          | M+H = 345     |
| 300          | M+H = 349,1   | 741          | M+H = 331     |
| 301          | M+H = 365,1   | 742          | M+H = 347     |
| 302          | M+H = 378,1   | 743          | M+H = 347     |
| 723          | M+H = 343,1   | 744          | M+H = 320     |
| 724          | M+H = 343,1   | 745          | M+H = 319     |
| 739          | M+H = 345     | 746          | M+H = 333     |

## Биологический пример В-1.

## Анализы миофибрилл.

Чтобы оценить влияние соединений на АТФазную активность полноразмерного сердечного миозина в контексте нативного саркомера, проводили кожные анализы миофибрилл. Сердечные миофибриллы крупного рогатого скота были получены путем гомогенизации ткани левого желудочка сердца крупного рогатого скота в присутствии детергента, такого как тритон X-100. Такая обработка удаляет мембраны и большинство растворимых цитоплазматических белков, но оставляет интактным сердечно-саркомерный актомиозиновый аппарат. Препараты миофибрилл сохраняют способность гидролизовать АТФ в  $\text{Ca}^{2+}$  регулируемый способ. АТФазные активности таких препаратов миофибрилл в присутствии и в отсутствие соединений анализировали при концентрациях  $\text{Ca}^{2+}$ , активирующей до определенной доли максимальной скорости (т.е. 25%, 75%). Низкомолекулярные агенты оценивали по их способности ингибировать стационарную АТФазную активность бычьих сердечных миофибрилл с использованием ферментной системы, связанной с пируваткиназой и лактатдегидрогеназой (PK/LDH). Этот анализ восстанавливает АДФ, продуцируемый миозином, в АТФ путем окисления NADH, вызывая изменение оптической плотности при 340 нм. Перед тестированием низкомолекулярных агентов сердечные миофибриллы были оценены на их чувствительность к кальцию и концентрация кальция, которая достигает либо 50% ( $\text{pCa}_{50}$ ), либо 75% ( $\text{pCa}_{75}$ ) активации системы миофибрилл, была выбрана в качестве конечного условия для оценки ингибирующей активности низкомолекулярных агентов. Всю ферментативную активность измеряли в забуференном растворе, содержащем 12 мМ PIPES (пиперазин-N,N'-бис(2-этансульфокислота), 2 мМ хлорид магния при pH 6,8 (буфер РМ 12). Условия конечного анализа: 1 мг/мл сердечных миофибрилл быка, 4 Ед./мл пируваткиназы, 6 Ед./мл лактатдегидрогеназы, 50 мкМ АТФ, 0,1 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 10 ч./млн пеногасителя, 1 мМ DTT, 0,5 мМ NADH, 1,5 мМ PEP, 0,6 мМ EGTA и количество  $\text{CaCl}_2$  достаточное для достижения, как 50%, так и 75% АТФазной активности миофибрилл. Результаты для испытуемых соединений предложены в табл. А. Испытуемые соединения были получены в соответствии с методиками синтеза, описанными в данном документе.

Таблица А

| Соединение<br>№ | CDMF75 IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | CDMF75 IC <sub>50</sub><br>(мкМ) | Соединение<br>№ | CDMF75 IC <sub>15</sub><br>(мкМ) | CDMF75 IC <sub>50</sub><br>(мкМ) |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 1               | 4,5                              | 21,7                             | 374             | 1,7                              | 6,4                              |
| 2               | 0,6                              | 2,0                              | 375             | 10,6                             | >39,2                            |
| 3               | 1,8                              | 7,0                              | 376             | 3,9                              | 18,5                             |
| 4               | 0,43                             | 1,6                              | 377             | 4,5                              | 17,8                             |
| 5               | 1,14                             | 5,1                              | 378             | 2,1                              | 12,2                             |
| 6               | 0,7                              | 3,4                              | 379             | 39,2                             | >39,2                            |
| 7               | 1,1                              | 4,8                              | 380             | 2,2                              | 10,3                             |
| 8               | 0,4                              | 1,4                              | 381             | 39,2                             | >39,2                            |
| 9               | 1,4                              | 6,7                              | 382             | 2,7                              | 10,1                             |
| 10              | 1,0                              | 3,4                              | 383             | 3,4                              | 11,6                             |
| 11              | 0,8                              | 3,4                              | 384             | 39,2                             | >39,2                            |
| 12              | 0,6                              | 2,0                              | 385             | 0,5                              | 1,7                              |
| 13              | 0,5                              | 22,1                             | 386             | 0,3                              | 0,8                              |
| 14              | 39,2                             | >39,2                            | 387             | 0,5                              | 1,3                              |
| 15              | 0,6                              | 2,0                              | 388             | 0,9                              | 2,8                              |
| 16              | 8,9                              | >39,2                            | 389             | 0,6                              | 1,9                              |
| 17              | 2,3                              | 11,3                             | 390             | 0,4                              | 1                                |
| 18              | 1,1                              | 6,8                              | 391             | 1,3                              | 4,6                              |
| 19              | 1,3                              | 4,6                              | 392             | 0,9                              | 2,7                              |
| 20              | 2,3                              | >39,2                            | 393             | 0,4                              | 1,2                              |
| 21              | 0,7                              | 2,9                              | 394             | 1,2                              | 4,1                              |
| 22              | 5,5                              | 28,2                             | 395             | 3,1                              | 13,5                             |
| 23              | 5,8                              | 31,4                             | 396             | 0,4                              | 1,6                              |
| 24              | 2,1                              | 8,0                              | 397             | 0,9                              | 3,2                              |
| 25              | 3,9                              | 16,5                             | 398             | 0,4                              | 1,2                              |
| 26              | 7,8                              | 30,5                             | 399             | 0,3                              | 1                                |
| 27              | 0,8                              | 3,3                              | 400             | 0,8                              | 2,8                              |
| 28              | 0,8                              | 3,4                              | 401             | 0,9                              | 3,0                              |
| 29              | 1,2                              | 5,3                              | 402             | 1                                | 3,8                              |
| 30              | 0,8                              | 2,3                              | 403             | 0,4                              | 1,2                              |
| 31              | 1,0                              | 3,6                              | 404             | 0,4                              | 1,2                              |
| 32              | 0,6                              | 2,3                              | 405             | 0,6                              | 2,3                              |
| 33              | 1,3                              | 4,3                              | 406             | 1,9                              | 7,7                              |
| 34              | 2,1                              | 8,1                              | 407             | 3,2                              | 13,8                             |
| 35              | 0,5                              | 1,6                              | 408             | 2,8                              | 12,8                             |
| 36              | 0,9                              | 4,7                              | 409             | 0,2                              | 0,7                              |
| 37              | 2,1                              | 9,7                              | 410             | 0,9                              | 3,5                              |
| 38              | 2,2                              | 9,5                              | 411             | 0,7                              | 3,2                              |
| 39              | 31,0                             | >39,2                            | 412             | 0,5                              | 1,8                              |
| 40              | 3,9                              | 16,2                             | 413             | 0,4                              | 1,5                              |



## 043133

|    |     |       |     |     |      |
|----|-----|-------|-----|-----|------|
| 41 | 6,6 | >39,2 | 414 | 0,2 | 0,6  |
| 42 | 7,2 | 31,6  | 415 | 0,5 | 1,7  |
| 43 | 4,3 | 14,1  | 416 | 1,2 | 4,2  |
| 44 | 3,3 | 12,3  | 417 | 0,2 | 0,6  |
| 45 | 2,1 | 7,6   | 418 | 0,3 | 1,2  |
| 46 | 1,2 | 4,2   | 419 | 1,2 | 4,7  |
| 47 | 1,4 | 5,0   | 420 | 0,4 | 1,4  |
| 48 | 1,4 | 4,9   | 421 | 0,3 | 0,8  |
| 49 | 9,8 | >39,2 | 422 | 0,4 | 1,5  |
| 50 | 1,5 | 5,2   | 423 | 0,3 | 1,2  |
| 51 | 1,2 | 3,6   | 424 | 0,2 | 0,6  |
| 52 | 1,6 | 4,9   | 425 | 0,3 | 1,2  |
| 53 | 2,5 | 8,8   | 426 | 0,8 | 2,6  |
| 54 | 2,2 | 7,8   | 427 | 0,5 | 1,6  |
| 55 | 2,0 | 6,8   | 428 | 1,0 | 3,4  |
| 56 | 2,5 | 8,5   | 429 | 0,5 | 1,5  |
| 57 | 2,8 | 8,9   | 430 | 1,0 | 3,2  |
| 58 | 4,8 | 21,0  | 431 | 0,3 | 0,9  |
| 59 | 5,7 | 28,2  | 432 | 0,8 | 2,5  |
| 60 | 2,3 | 8,3   | 433 | 0,3 | 0,9  |
| 61 | 1,1 | 3,5   | 434 | 0,7 | 2,4  |
| 62 | 1,5 | 8,7   | 435 | 2,6 | 11,3 |
| 63 | 2,3 | 10,1  | 436 | 0,6 | 2,1  |
| 64 | 1,2 | 5,1   | 437 | 8,8 | 34,4 |
| 65 | 0,8 | 3,0   | 438 | 3,7 | 15,8 |
| 66 | 1,2 | 4,5   | 439 | 1,1 | 4,8  |
| 67 | 0,9 | 4,7   | 440 | 2,7 | 10,7 |
| 68 | 1,6 | 6,1   | 441 | 3,4 | 13,9 |
| 69 | 0,6 | 2,3   | 442 | 2,5 | 12,6 |
| 70 | 1,4 | 4,8   | 443 | 0,7 | 2,6  |
| 71 | 0,4 | 1,2   | 444 | 1,6 | 7,9  |
| 72 | 0,3 | 1,0   | 445 | 0,8 | 3,0  |

|     |      |       |     |     |      |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 73  | 0,7  | 2,5   | 446 | 0,7 | 2,6  |
| 74  | 22,3 | >39,2 | 447 | 1,8 | 9,3  |
| 75  | 0,9  | 3,1   | 448 | 0,3 | 0,9  |
| 76  | 1,7  | 6,1   | 449 | 0,5 | 1,5  |
| 77  | 4,9  | 26,0  | 450 | 3,2 | 12,4 |
| 78  | 2,6  | 13,6  | 451 | 2,3 | 7,7  |
| 79  | 4,6  | 22,7  | 452 | 4,3 | 20,3 |
| 80  | 27,5 | >39,2 | 453 | 0,2 | 0,7  |
| 81  | 1,1  | 3,7   | 454 | 0,5 | 1,8  |
| 82  | 0,5  | 2,0   | 455 | 0,2 | 0,7  |
| 83  | 1,9  | 7,8   | 456 | 0,3 | 1,1  |
| 84  | 2,7  | 10,8  | 457 | 1,2 | 5,3  |
| 85  | 5,5  | 24,1  | 458 | 2,0 | 9,2  |
| 86  | 4,1  | 14,9  | 459 | 0,4 | 1,2  |
| 87  | 3,7  | 15,7  | 460 | 1,3 | 5,5  |
| 88  | 0,7  | 2,5   | 461 | 1,3 | 6,5  |
| 89  | 1,0  | 3,3   | 462 | 0,4 | 1,4  |
| 90  | 0,4  | 1,9   | 463 | 0,7 | 2,4  |
| 91  | 0,5  | 1,8   | 464 | 0,4 | 1,4  |
| 92  | 0,3  | 0,8   | 465 | 0,7 | 2,6  |
| 93  | 0,2  | 0,9   | 466 | 0,8 | 2,9  |
| 94  | 5,2  | 26,6  | 467 | 2,1 | 8,4  |
| 95  | 1,9  | 8,0   | 468 | 6,6 | 39,2 |
| 96  | 3,0  | 13,4  | 469 | 0,3 | 1,1  |
| 97  | 2,0  | 7,8   | 470 | 4,4 | 16,8 |
| 98  | 13,1 | >39,2 | 471 | 1,9 | 7,1  |
| 99  | 0,6  | 2,6   | 472 | 0,8 | 3,1  |
| 100 | 0,7  | 3,0   | 473 | 1,1 | 3,8  |
| 101 | 0,3  | 1,1   | 474 | 0,6 | 2,2  |
| 102 | 1,6  | 5,8   | 475 | 0,9 | 3,8  |
| 103 | 0,7  | 2,2   | 476 | 4,2 | 19,5 |
| 104 | 1,7  | 6,3   | 477 | 8,5 | 39,2 |

|     |      |       |     |      |      |
|-----|------|-------|-----|------|------|
| 105 | 2,2  | 8,9   | 478 | 2,9  | 11,9 |
| 106 | 0,8  | 2,8   | 479 | 4,5  | 23,1 |
| 107 | 0,5  | 1,7   | 480 | 6,6  | 39,2 |
| 108 | 5,2  | 24    | 481 | 1,9  | 7,8  |
| 109 | 1,9  | 7,1   | 482 | 3,9  | 15,9 |
| 110 | 39,2 | >39,2 | 483 | 2,0  | 6,8  |
| 111 | 1,1  | 3,7   | 484 | 39,2 | 39,2 |
| 112 | 1,5  | 5,2   | 485 | 1,2  | 4,1  |
| 113 | 0,3  | 1,3   | 486 | 4,1  | 24,3 |
| 114 | 0,5  | 2,0   | 487 | 0,9  | 3,4  |
| 115 | 0,3  | 0,9   | 488 | 1,1  | 4,3  |
| 116 | 0,3  | 1,5   | 489 | 0,6  | 2,2  |
| 117 | 1,9  | 10,1  | 490 | 1,6  | 6,9  |
| 118 | 19,3 | >39,2 | 491 | 1,0  | 3,7  |
| 119 | 39,2 | >39,2 | 492 | 1,1  | 4,0  |
| 120 | 2,4  | 9,8   | 493 | 5,6  | 21,4 |
| 121 | 1,0  | 3,1   | 494 | 2,4  | 10,0 |
| 122 | 0,5  | 1,8   | 495 | 10,0 | 39,2 |
| 123 | 0,5  | 1,7   | 496 | 7,1  | 34,3 |
| 124 | 0,3  | 0,9   | 497 | 7,4  | 39,2 |
| 125 | 1,6  | 6,2   | 498 | 7,9  | 34,7 |
| 126 | 1,6  | 5,7   | 499 | 2,4  | 39,2 |
| 127 | 1,7  | 7,7   | 500 | 1,0  | 6,5  |
| 128 | 2,6  | 12,2  | 501 | 0,3  | 1,1  |
| 129 | 0,5  | 1,5   | 502 | 2,0  | 8,0  |
| 130 | 2,5  | 10,3  | 503 | 0,8  | 3,4  |
| 131 | 1,4  | 5,4   | 504 | 4,4  | 16,6 |
| 132 | 4,3  | 17,7  | 505 | 6,5  | 29,2 |
| 133 | 1,5  | 5,7   | 506 | 4,5  | 20,0 |
| 134 | 39,2 | >39,2 | 507 | 32,6 | 39,2 |
| 135 | 39,2 | >39,2 | 508 | 2,6  | 11,3 |
| 136 | 0,8  | 2,8   | 509 | 3,2  | 12,8 |

## 043133

|     |      |       |     |      |      |
|-----|------|-------|-----|------|------|
| 137 | 1,2  | 4,9   | 510 | 1,9  | 7,9  |
| 138 | 0,8  | 2,9   | 511 | 3,0  | 14,0 |
| 139 | 3,6  | 17,3  | 512 | 4,5  | 18,2 |
| 140 | 7,6  | >39,2 | 513 | 2,2  | 10,9 |
| 141 | 0,3  | 0,9   | 514 | 2,7  | 11,0 |
| 142 | 0,5  | 2,4   | 515 | 4,3  | 19,5 |
| 143 | 0,3  | 1,0   | 516 | 39,2 | 39,2 |
| 144 | 0,6  | 2,3   | 517 | 2,2  | 9,7  |
| 145 | 39,2 | >39,2 | 518 | 27,8 | 39,2 |
| 146 | 21,2 | >39,2 | 519 | 1,9  | 8,7  |
| 147 | 1,3  | 6,2   | 520 | 1,8  | 8,1  |
| 148 | 2,9  | 13,5  | 521 | 1,2  | 5,0  |
| 149 | 39,2 | >39,2 | 522 | 2,0  | 9,1  |
| 150 | 0,3  | 1,2   | 523 | 2,9  | 13,3 |
| 151 | 0,5  | 2,0   | 524 | 1,7  | 7,3  |
| 152 | 0,6  | 2,2   | 525 | 0,7  | 2,5  |
| 153 | 0,5  | 1,9   | 526 | 0,4  | 1,3  |
| 154 | 0,4  | 1,5   | 527 | 0,3  | 1,1  |
| 155 | 1,0  | 4,1   | 528 | 1,1  | 4,9  |
| 156 | 1,1  | 4,7   | 529 | 1,8  | 6,8  |
| 157 | 1,4  | 5,9   | 530 | 2,6  | 8,9  |
| 158 | 0,7  | 2,8   | 531 | 4,1  | 25,1 |
| 159 | 1,9  | 8,4   | 532 | 1,1  | 5,5  |
| 160 | 6,5  | 31,3  | 533 | 1,5  | 8,7  |
| 161 | 1,1  | 4,4   | 534 | 2,2  | 13,5 |
| 162 | 1,6  | 6,4   | 535 | 1,0  | 5,8  |
| 163 | 0,8  | 3,1   | 536 | 1,1  | 3,5  |
| 164 | 8,2  | >39,2 | 537 | 0,4  | 1,8  |
| 165 | 4,6  | 23,5  | 538 | 0,7  | 3,3  |
| 166 | 2,0  | 7,0   | 539 | 1,3  | 6,0  |
| 167 | 1,0  | 3,8   | 540 | 0,7  | 2,9  |
| 168 | 1,1  | 3,8   | 541 | 1,2  | 5,2  |

## 043133

|     |      |       |     |      |      |
|-----|------|-------|-----|------|------|
| 169 | 0,5  | 1,8   | 542 | 0,9  | 3,5  |
| 170 | 3,8  | 15,9  | 543 | 4,6  | 17,3 |
| 171 | 1,7  | 6,9   | 544 | 34,9 | 39,2 |
| 172 | 8,1  | >39,2 | 545 | 3,2  | 13,1 |
| 173 | 39,2 | >39,2 | 546 | 15,5 | 39,2 |
| 174 | 1,1  | 3,8   | 547 | 0,4  | 1,5  |
| 175 | 0,4  | 1,4   | 548 | 11,8 | 39,2 |
| 176 | 1,2  | 4,5   | 549 | 39,2 | 39,2 |
| 177 | 0,5  | 1,8   | 550 | 13,1 | 39,2 |
| 178 | 1,9  | 6,8   | 551 | 3,6  | 14,6 |
| 179 | 0,7  | 2,2   | 552 | 13,7 | 39,2 |
| 180 | 1,7  | 5,8   | 553 | 1,2  | 5,1  |
| 181 | 1,1  | 4,0   | 554 | 0,4  | 1,5  |
| 182 | 1,0  | 4,1   | 555 | 1,0  | 3,5  |
| 183 | 0,3  | 0,9   | 556 | 1,4  | 7,6  |
| 184 | 0,4  | 1,4   | 557 | 0,4  | 1,4  |
| 185 | 0,8  | 2,7   | 558 | 2,0  | 8,3  |
| 186 | 0,7  | 2,4   | 559 | 1,4  | 5,7  |
| 187 | 11,5 | >39,2 | 560 | 1,3  | 4,7  |
| 188 | 5,3  | 23,6  | 561 | 1,4  | 7,0  |
| 189 | 1,4  | 5,1   | 562 | 0,3  | 1,0  |
| 190 | 0,6  | 2,0   | 563 | 0,4  | 1,2  |
| 191 | 0,3  | 0,9   | 564 | 0,2  | 0,6  |
| 192 | 1,0  | 3,8   | 565 | 0,3  | 1,1  |
| 193 | 0,5  | 2,1   | 566 | 0,2  | 0,8  |
| 194 | 0,7  | 2,6   | 567 | 0,3  | 1,0  |
| 195 | 10,1 | >39,2 | 568 | 0,4  | 1,6  |
| 196 | 4,5  | 17,4  | 569 | 0,7  | 2,8  |
| 197 | 3,2  | 12,4  | 570 | 0,4  | 1,4  |
| 198 | 2,0  | 7,2   | 571 | 0,4  | 1,3  |
| 199 | 6,0  | 24,1  | 572 | 0,5  | 1,8  |
| 200 | 2,6  | 11,3  | 573 | 0,9  | 4,1  |

|     |      |       |     |     |      |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 201 | 1,4  | 5,4   | 574 | 1,0 | 4,2  |
| 202 | 2,6  | 10,5  | 575 | 1,1 | 4,2  |
| 203 | 1,0  | 3,6   | 576 | 3,5 | 15,2 |
| 204 | 0,5  | 1,8   | 577 | 0,4 | 1,3  |
| 205 | 1,1  | 4,0   | 578 | 0,4 | 1,2  |
| 206 | 0,7  | 2,3   | 579 | 1,2 | 5,1  |
| 207 | 1,0  | 3,6   | 580 | 3,1 | 17,6 |
| 208 | 0,5  | 1,6   | 581 | 0,4 | 1,4  |
| 209 | 0,9  | 3,3   | 582 | 0,4 | 1,3  |
| 210 | 0,5  | 1,6   | 583 | 0,4 | 1,3  |
| 211 | 0,8  | 2,8   | 584 | 0,3 | 1,2  |
| 212 | 1,7  | 6,0   | 585 | 0,5 | 2,5  |
| 213 | 1,2  | 4,7   | 586 | 0,5 | 2,3  |
| 214 | 1,3  | 4,9   | 587 | 2,5 | 12,9 |
| 215 | 3,0  | 12,4  | 588 | 1,2 | 4,3  |
| 216 | 1,3  | 4,9   | 589 | 0,7 | 2,3  |
| 217 | 0,6  | 1,9   | 590 | 1,4 | 6,8  |
| 218 | 0,5  | 1,6   | 591 | 4,4 | 9,8  |
| 219 | 0,7  | 2,5   | 592 | 2,7 | 10,9 |
| 220 | 38,3 | >39,2 | 593 | 0,5 | 2,1  |
| 221 | 0,6  | 2,0   | 594 | 1,4 | 5,8  |
| 222 | 0,3  | 1,0   | 595 | 0,3 | 1,0  |
| 223 | 1,3  | 4,2   | 596 | 0,8 | 2,5  |
| 224 | 0,6  | 2,1   | 597 | 0,5 | 1,9  |
| 225 | 39,2 | 39,2  | 598 | 3,9 | 15,7 |
| 226 | 1,2  | 4,0   | 599 | 0,9 | 3,2  |
| 227 | 0,7  | 2,2   | 600 | 3,5 | 16,5 |
| 228 | 0,3  | 0,8   | 601 | 1,6 | 7,3  |
| 229 | 0,5  | 1,4   | 602 | 4,1 | 16,9 |
| 230 | 0,6  | 1,8   | 603 | 0,3 | 1,0  |
| 231 | 0,3  | 1,0   | 604 | 0,3 | 0,9  |
| 232 | 0,7  | 2,4   | 605 | 0,8 | 3,4  |

|     |     |      |     |     |      |
|-----|-----|------|-----|-----|------|
| 233 | 0,3 | 1,1  | 606 | 4,6 | 22,6 |
| 234 | 1,9 | 8,0  | 607 | 2,9 | 15,4 |
| 235 | 1,2 | 4,8  | 608 | 1,2 | 4,6  |
| 236 | 0,5 | 1,8  | 609 | 0,3 | 0,9  |
| 237 | 1,1 | 3,6  | 610 | 2,0 | 8,6  |
| 238 | 0,3 | 1,0  | 611 | 0,7 | 2,5  |
| 239 | 0,7 | 2,1  | 612 | 0,7 | 2,1  |
| 240 | 0,3 | 0,8  | 613 | 0,4 | 1,4  |
| 241 | 0,2 | 0,8  | 614 | 3,4 | 14,7 |
| 242 | 0,5 | 1,5  | 615 | 0,4 | 1,4  |
| 243 | 1,3 | 4,7  | 616 | 4,5 | 22,9 |
| 244 | 1,6 | 5,4  | 617 | 0,3 | 1,2  |
| 245 | 1,0 | 3,4  | 618 | 0,3 | 1,1  |
| 246 | 1,1 | 3,5  | 619 | 0,6 | 2,5  |
| 247 | 0,8 | 2,6  | 620 | 0,2 | 0,6  |
| 248 | 0,4 | 1,5  | 621 | 1,6 | 6,1  |
| 249 | 1,4 | 5,2  | 622 | 0,9 | 3,6  |
| 250 | 1,0 | 3,6  | 623 | 0,4 | 1,6  |
| 251 | 0,5 | 1,5  | 624 | 0,4 | 1,5  |
| 252 | 0,4 | 1,5  | 625 | 0,8 | 3,0  |
| 253 | 0,3 | 0,8  | 626 | 0,5 | 1,6  |
| 254 | 1,3 | 4,9  | 627 | 3,5 | 15,0 |
| 255 | 0,8 | 2,6  | 628 | 0,3 | 1,0  |
| 256 | 0,5 | 1,7  | 629 | 2,1 | 9,4  |
| 257 | 0,4 | 1,0  | 630 | 0,5 | 1,8  |
| 258 | 1,5 | 5,7  | 631 | 0,5 | 1,8  |
| 259 | 0,8 | 3,0  | 632 | 0,5 | 1,5  |
| 260 | 0,4 | 1,4  | 633 | 0,2 | 0,8  |
| 261 | 0,4 | 1,2  | 634 | 0,5 | 2,1  |
| 262 | 0,7 | 1,9  | 635 | 0,3 | 1,1  |
| 263 | 2,8 | 10,5 | 636 | 0,6 | 2,2  |
| 264 | 1,8 | 6,6  | 637 | 3,1 | 11,6 |

|     |      |       |     |     |      |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 265 | 1,0  | 3,4   | 638 | 1,0 | 3,9  |
| 266 | 0,9  | 2,7   | 639 | 0,3 | 1,1  |
| 267 | 1,2  | 4,4   | 640 | 0,5 | 2,1  |
| 268 | 1,9  | 5,1   | 641 | 1,4 | 5,7  |
| 269 | 1,1  | 3,5   | 642 | 1,4 | 5,8  |
| 270 | 0,9  | 3,1   | 643 | 0,6 | 2,1  |
| 271 | 4,3  | 17,1  | 644 | 1,5 | 5,9  |
| 272 | 1,2  | 4,3   | 645 | 1,6 | 7,0  |
| 273 | 0,7  | 2,4   | 646 | 2,2 | 9,0  |
| 274 | 4,0  | 15,0  | 647 | 0,3 | 0,9  |
| 275 | 0,8  | 2,9   | 648 | 0,4 | 1,3  |
| 276 | 2,6  | 10,1  | 649 | 0,9 | 3,4  |
| 277 | 1,4  | 5,4   | 650 | 0,6 | 2,2  |
| 278 | 1,3  | 5,2   | 651 | 4,6 | 22,6 |
| 279 | 22,4 | >39,2 | 652 | 0,5 | 1,5  |
| 280 | 0,7  | 2,7   | 653 | 0,2 | 0,7  |
| 281 | 0,9  | >39,2 | 654 | 0,6 | 2,2  |
| 282 | 0,5  | 1,9   | 655 | 0,6 | 1,9  |
| 283 | 9,6  | >39,2 | 656 | 1,9 | 8,1  |
| 284 | 38,5 | >39,2 | 657 | 0,3 | 0,7  |
| 285 | 9,3  | >39,2 | 658 | 0,3 | 0,9  |
| 286 | 2,1  | 10,2  | 659 | 0,5 | 1,7  |
| 287 | 39,2 | >39,2 | 660 | 0,6 | 2,0  |
| 288 | 10,6 | >39,2 | 661 | 0,3 | 1,1  |
| 289 | 39,2 | >39,2 | 662 | 1,6 | 7,2  |
| 290 | 39,2 | >39,2 | 663 | 2,3 | 19,6 |
| 291 | 17,3 | >39,2 | 664 | 0,5 | 1,9  |
| 292 | 39,2 | >39,2 | 665 | 0,4 | 1,8  |
| 293 | 20,4 | >39,2 | 666 | 0,8 | 3,4  |
| 294 | 15,6 | >39,2 | 667 | 0,9 | 3,7  |
| 295 | 4,9  | >39,2 | 668 | 0,6 | 2,2  |
| 296 | 5,8  | >39,2 | 669 | 0,5 | 2,3  |



|     |      |       |     |     |      |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 297 | 39,2 | >39,2 | 670 | 5,8 | 26,6 |
| 298 | 39,2 | >39,2 | 671 | 6,5 | 30,2 |
| 299 | 6,7  | 30,9  | 672 | 3,2 | 13,7 |
| 300 | 12,3 | >39,2 | 673 | 2,8 | 13,0 |
| 301 | 9,5  | >39,2 | 674 | 1,9 | 7,4  |
| 302 | 39,2 | >39,2 | 675 | 0,8 | 2,7  |
| 303 | 0,6  | 2,7   | 676 | 0,5 | 1,8  |
| 304 | 0,2  | 0,7   | 677 | 0,3 | 0,9  |
| 305 | 0,3  | 1,2   | 678 | 0,7 | 2,3  |
| 306 | 0,9  | 3,7   | 679 | 0,8 | 3,0  |
| 307 | 0,6  | 2,9   | 680 | 0,5 | 1,7  |
| 308 | 0,7  | 2,8   | 681 | 1,3 | 5,9  |
| 309 | 39,2 | >39,2 | 682 | 0,4 | 1,6  |
| 310 | 2,9  | 11,3  | 683 | 1,1 | 4,6  |
| 311 | 1,8  | 6,3   | 684 | 1,1 | 5,0  |
| 312 | 0,7  | 2,4   | 685 | 0,7 | 2,6  |
| 313 | 1,6  | 6,5   | 686 | 0,9 | 3,1  |
| 314 | 0,7  | 2,4   | 687 | 1,0 | 4,4  |
| 315 | 6,1  | 26,4  | 688 | 1,7 | 6,8  |
| 316 | 15,6 | >39,2 | 689 | 0,6 | 2,1  |
| 317 | 2,7  | 12,1  | 690 | 4,4 | 21,3 |
| 318 | 2,2  | 9,3   | 691 | 1,5 | 5,8  |
| 319 | 1,3  | 5,3   | 692 | 1,0 | 4,6  |
| 320 | 0,7  | 3,1   | 693 | 0,9 | 3,7  |
| 321 | 0,4  | 1,3   | 694 | 1,8 | 7,0  |
| 322 | 0,3  | 0,9   | 695 | 2,1 | 7,8  |
| 323 | 0,3  | 0,9   | 696 | 1,1 | 4,2  |
| 324 | 0,8  | 3,2   | 697 | 0,9 | 3,7  |
| 325 | 0,5  | 1,9   | 698 | 0,9 | 3,5  |
| 326 | 0,6  | 2,4   | 699 | 1,7 | 7,5  |
| 327 | 1,8  | 8,2   | 700 | 0,7 | 2,6  |
| 328 | 1,2  | >39,2 | 701 | 0,3 | 1,1  |

|     |      |       |     |     |      |
|-----|------|-------|-----|-----|------|
| 329 | 1,7  | 7,0   | 702 | 2,6 | 11,7 |
| 330 | 3,8  | 17,7  | 703 | 1,7 | 6,2  |
| 331 | 20,0 | >39,2 | 704 | 2,6 | 11,4 |
| 332 | 39,2 | >39,2 | 705 | 4,9 | 28,1 |
| 333 | 0,3  | 0,9   | 706 | 0,6 | 2,5  |
| 334 | 0,6  | 1,9   | 707 | 0,9 | 3,6  |
| 335 | 19,1 | >39,2 | 708 | 0,6 | 2,8  |
| 336 | 30,9 | >39,2 | 709 | 0,6 | 2,3  |
| 337 | 24,7 | >39,2 | 710 | 0,4 | 1,9  |
| 338 | 39,2 | >39,2 | 711 | 0,8 | 2,8  |
| 339 | 0,4  | 1,2   | 712 | 0,5 | 2,4  |
| 340 | 0,3  | 0,7   | 713 | 2,7 | 11,0 |
| 341 | 1,9  | 7,3   | 714 | 1,4 | 5,5  |
| 342 | 8,0  | >39,2 | 715 | 0,4 | 1,5  |
| 343 | 1,8  | 6,6   | 716 | 1,4 | 5,9  |
| 344 | 8,6  | >39,2 | 717 | 0,4 | 1,8  |
| 345 | 0,2  | 0,8   | 718 | 1,1 | 5,2  |
| 346 | 0,9  | 3,2   | 719 | 0,8 | 3,7  |
| 347 | 0,5  | 1,6   | 720 | 2,3 | 10,4 |
| 348 | 0,5  | 1,8   | 721 | 1,5 | 6,7  |
| 349 | 0,3  | 0,9   | 722 | 1,4 | 5,6  |
| 350 | 0,5  | 2,1   | 723 | 4,4 | 20,3 |
| 351 | 18,8 | >39,2 | 724 | 1,7 | 6,8  |
| 352 | 13,0 | >39,2 | 725 | 0,6 | 2,9  |
| 353 | 29,0 | >39,2 | 726 | 1,2 | 6,0  |
| 354 | 34,1 | >39,2 | 727 | 1,2 | 4,1  |
| 355 | 2,9  | 10,9  | 728 | 0,8 | 3,8  |
| 356 | 13,4 | >39,2 | 729 | 2,6 | 13,2 |
| 357 | 0,5  | 1,7   | 730 | 0,7 | 3,2  |
| 358 | 0,6  | 2,2   | 731 | 1,1 | 5,3  |
| 359 | 2,3  | 9,5   | 732 | 0,7 | 3,4  |
| 360 | 21,6 | >39,2 | 733 | 1,5 | 8,9  |
| 361 | 23,7 | >39,2 | 734 | 0,8 | 4,1  |
| 362 | 1,9  | 6,6   | 735 | 1,6 | 8,5  |
| 363 | 4,7  | 21,1  | 736 | 1,2 | 5,4  |
| 364 | 1,6  | 6,8   | 737 | 2,4 | 14,9 |
| 365 | 0,6  | 2,2   | 738 | 2,1 | 9,5  |
| 366 | 8,6  | >39,2 | 739 | 5,4 | 24,2 |
| 367 | 13,9 | >39,2 | 740 | 1,9 | 6,9  |
| 368 | 17,6 | >39,2 | 741 | 1,9 | 10,5 |
| 369 | 39,2 | >39,2 | 742 | 3,4 | 16,6 |
| 370 | 3,8  | 19,1  | 743 | 7,4 | 36,7 |
| 371 | 0,7  | 2,9   | 744 | 0,3 | 1,3  |
| 372 | 3,5  | 15,7  | 745 | 0,8 | 3,8  |
| 373 | 0,9  | 3,2   | 746 | 4,6 | 21,3 |

Биологический пример В-2.

Анализы на миоциты.

(i) Приготовление миоцитов желудочков взрослых особей крыс.

Взрослых самцов крыс Спрег-Доули анестезировали, сердца быстро вырезали, промывали и канюлировали восходящую аорту. Непрерывная ретроградная перфузия была инициирована на сердцах при перфузионном давлении 60 см H<sub>2</sub>O. Сердца были впервые перфузированы номинально свободным от Ca<sup>2+</sup> модифицированным раствором Кребса следующего состава: 113 мМ NaCl, 4,7 мМ KCl, 0,6 мМ KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 0,6 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 1,2 мМ MgSO<sub>4</sub>, 12 мМ NaHCO<sub>3</sub>, 10 мМ KHCO<sub>3</sub>, 30 мМ таурина, 5,5 мМ глюкозы и 10 мМ Hepes (все от Sigma). Эта среда не рециркулирует и представляет собой смесь 95% O<sub>2</sub>/5% CO<sub>2</sub>. Примерно через 3 мин сердце было перфузировано модифицированным буфером Кребса с добавлением коллагеназы (Worthington) и конечной концентрацией кальция 12,5 мкМ. Сердце было удалено из канюль после того, как сердце выглядело бледным и мягким. Атриум и сосуды были удалены и желудоч-

ки были аккуратно рассечены на более мелкие кусочки с помощью щипцов. Ткань гомогенизировали повторным растиранием пипеткой и реакцию коллагеназы останавливали 10% бычьей телячьей сывороткой (BCS), седиментацией и ресуспендированием в перфузионном буфере, содержащем 5% BCS и 12,5 мкМ  $\text{CaCl}_2$ . Миоциты были сделаны толерантными к кальцию путем поэтапного добавления раствора  $\text{CaCl}_2$  до окончательной концентрации 1,2 мМ. Затем клетки промывали и ресуспендировали в буфере Тироде (137 мМ NaCl, 3,7 мМ KCl, 0,5 мМ MgCl, 11 мМ глюкозы, 4 мМ HEPES и 1,2 мМ  $\text{CaCl}_2$ , pH 7,4). Клетки хранили в течение 60 мин при 37°C до начала экспериментов и используется в течение 5 часов после выделения. Препараты клеток использовали только в том случае, если клетки сначала соответствовали критериям QC, демонстрируя сократительный ответ на стандартную ( $> 150\%$  от базальной) и изопроterenол (ISO;  $> 250\%$  от базальной) обработку. Кроме того, в последующих экспериментах с соединениями использовали только клетки, у которых базальная сократимость составляла от 3 до 8%.

(ii) Эксперименты, связанные со сжимаемостью желудочных миоцитов.

Аликвоты миоцитов в буфере Тироде помещали в перфузионные камеры (серия 20 RC-27NE; Warner Instruments) в комплекте с нагревательными платформами. Миоцитам позволяли прикрепляться, камеры нагревали до 37°C, и клетки перфузировали при 37°C с буфером Тироде. Миоциты стимулировали полем при 1 Гц платиновыми электродами (на 20% выше порога). Только клетки, которые имели четкую исчерченность и были неактивны до стимуляции, использовали для экспериментов по сокращению. Чтобы определить базальную сократимость, миоциты были визуализированы через объектив 40x. Используя камеру устройства с зарядовой связью с переменной частотой кадров (60-240 Гц), изображения были оцифрованы и отображены на экране компьютера со скоростью выборки 240 Гц (IonOptix Милтон, Массачусетс). Как только клеточное сокращение становилось стабильным в течение времени, тестируемые соединения (0,01-15 мкМ) перфузировали в камеры на миоцитах в течение 5 мин. Сократимость миоцитов и скорости сокращения и релаксации затем регистрировали с использованием обнаружения контуров.

(iii) Анализ сократимости.

Пять или более отдельных миоцитов тестировали на соединение из двух или более разных препаратов миоцитов. Для каждой ячейки были усреднены и сравнены двадцать или более кратковременных сокращений при базальном (определяемом как 1 мин до инфузии соединения) и после добавления соединения (определенном через 5 мин после начала перфузии соединения). Эти средние тоны были проанализированы с использованием программного обеспечения IonWizard (IonOptix), чтобы определить изменения в диастолической длине и фракционное укорочение. Фракция сокращения была рассчитана как: ((длина покоя - длина при пиковом сокращении), деленная на длину покоя). Процентное изменение фракции сокращения по сравнению с изолинией было рассчитано как ((фракция сокращения после введения дозы/базальные фракции сокращения)\*100). Процент снижения фракции сокращения по сравнению с изолинией был рассчитан как: (100 - процентное изменение фракции сокращения относительно изолинии). Также были определены максимальные скорости сокращения и релаксации (мкм/с). Результаты от отдельных клеток усредняются и рассчитывается SEM.

Влияние соединений на фракционное укорочение (FS) миоцитов продемонстрировано в табл. В.

Таблица В

| Соединение № | Концентрация (мкМ) | %FS (% снижение относительно изолинии) $\pm$ SEM | № испытуемых клеток |
|--------------|--------------------|--------------------------------------------------|---------------------|
| 5            | 10                 | 73,2 $\pm$ 7,1                                   | 5                   |
| 31           | 10                 | 23,3 $\pm$ 18,9                                  | 15                  |
| 82           | 10                 | 89,6 $\pm$ 5,7                                   | 5                   |
| 100          | 5                  | 54,7 $\pm$ 9,8                                   | 5                   |
| 116          | 10                 | 72,5 $\pm$ 9,5                                   | 8                   |
| 124          | 10                 | 84,6 $\pm$ 9,8                                   | 6                   |
| 142          | 5                  | 67,8 $\pm$ 5,4                                   | 5                   |
| 184          | 5                  | 67,4 $\pm$ 5,8                                   | 5                   |
| 474          | 10                 | 75,2 $\pm$ 3,7                                   | 5                   |
| 542          | 10                 | 68,4 $\pm$ 8,5                                   | 5                   |

% FS = Среднее из каждой клетки (процентная высота пика после изолинии/процентная высота пика до изолинии) $\times 100$

Биологический пример В-3.

Эхокардиографическая оценка острого фармакодинамического эффекта при сокращении сердца у крыс.

Оценка сердечной функции in vivo с помощью эхокардиографии была выполнена на самцах крыс

Спрег-Доули под анестезией изофлураном (1-3%). 2-D М-образные изображения левого желудочка были получены в парастеральном виде по длинной оси до, во время и после введения соединений путем непрерывной внутривенной инфузии или перорального зондирования. In vivo фракцию сокращения определяли анализом изображения в М-режиме со следующим расчетом: ((конечный диастолический диаметр - конечный систолический диаметр)/Конечный диастолический диаметр  $\times$  100). Для экспериментов с непрерывной инфузией, три начальных изображения изолинии М-режима до введения дозы были сделаны с интервалами в 1 мин до инфузии соединения. Соединения составляли в 50% пропиленгликоле (PG): 16% каптизоле: 10% диметилацетамиде (DMA) и доставляли через катетер для яремной вены со скоростью 1 мл/кг/час. Во время инфузии изображения в М-режиме были сделаны с 5-минутными интервалами. Инфузия прекращалась, когда фракция сокращения достигала 60% снижения относительно изолинии. Образцы крови брали для определения концентрации соединений в плазме. Данные были представлены как оценочное значение  $IC_{50}$ , которая представляет собой концентрацию, при которой фракцию сокращения составляет 50% от изолинии сократимости до введения дозы. Результаты  $IC_{50}$  обобщены в табл. С.

Таблица С

| Соединение № | $IC_{50}$<br>(Среднее $\pm$ S.D., мкМ) |
|--------------|----------------------------------------|
| 124          | 0,7 $\pm$ 0,02                         |
| 141          | 1,5 $\pm$ 0,05                         |
| 144          | 3,4 $\pm$ 0,12                         |
| 142          | 2,7 $\pm$ 0,12                         |
| 238          | 5,7 $\pm$ 0,31                         |
| 184          | 7,2 $\pm$ 0,20                         |
| 183          | 1,2 $\pm$ 0,02                         |
| 253          | 1,7 $\pm$ 0,08                         |
| 304          | 1,7 $\pm$ 0,06                         |
| 222          | 1,1 $\pm$ 0,03                         |
| 236          | 11,4 $\pm$ 0,6                         |
| 211          | 5,4 $\pm$ 0,25                         |
| 365          | 4,6 $\pm$ 0,17                         |
| 387          | 2,4 $\pm$ 0,08                         |
| 100          | 8,1 $\pm$ 0,26                         |
| 420          | 2,1 $\pm$ 0,05                         |
| 388          | 5,4 $\pm$ 0,10                         |
| 434          | 9,3 $\pm$ 0,15                         |
| 433          | 4,3 $\pm$ 0,11                         |
| 158          | 1,1 $\pm$ 0,03                         |
| 538          | 10,9 $\pm$ 0,37                        |

Для исследований перорального приема были сделаны три основных изображения изолинии в М-режиме перед введением дозы с интервалами в 1 мин до введения соединения. Соединения готовили в 0,5% гидроксипропилметилцеллюлозе 2910 (ГПМЦ 2910): 0,1% суспензии Твин 80 и доставляли в виде разовой дозы (5 мл/кг) через желудочный зонд. Крыс подвергали легкой анестезии для измерений эхокардиографии в М-режиме в определенные моменты времени в течение 24 часов. Различные уровни дозы были оценены для каждого соединения. Влияние соединения на фракции укорочения сердца при самой высокой оценке дозы представлено в табл. D в виде процентного снижения исходных фракций укорочения (=100%).

Таблица D

| Соединение № | Доза (мг/кг) | FS<br>(% снижения относительно изолинии) через 1-2 ч после введения дозы<br>(Среднее $\pm$ S.D.) | FS<br>(% снижения относительно изолинии) через 4 ч после введения дозы<br>(Среднее $\pm$ S.D.) |
|--------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 238          | 2            | 52 $\pm$ 10                                                                                      | 59 $\pm$ 6                                                                                     |
| 183          | 2            | 42 $\pm$ 16                                                                                      | 15 $\pm$ 13                                                                                    |
| 184          | 2            | 43 $\pm$ 9                                                                                       | 31 $\pm$ 9                                                                                     |
| 253          | 6            | 56 $\pm$ 9                                                                                       | 33 $\pm$ 7                                                                                     |
| 142          | 6            | 40 $\pm$ 9                                                                                       | 18 $\pm$ 11                                                                                    |
| 100          | 6            | 60 $\pm$ 4                                                                                       | 40 $\pm$ 3                                                                                     |
| 387          | 6            | 59 $\pm$ 24                                                                                      | 50 $\pm$ 18                                                                                    |
| 82           | 10           | 65 $\pm$ 6                                                                                       | 55 $\pm$ 8                                                                                     |
| 474          | 6            | 64 $\pm$ 8                                                                                       | 27 $\pm$ 6                                                                                     |
| 542          | 4,5          | 71 $\pm$ 1                                                                                       | 54 $\pm$ 7                                                                                     |
| 489          | 6            | 65 $\pm$ 6                                                                                       | 35 $\pm$ 6                                                                                     |
| 565          | 8            | 55 $\pm$ 13                                                                                      | 43 $\pm$ 13                                                                                    |
| 577          | 4            | 67 $\pm$ 6                                                                                       | 34 $\pm$ 11                                                                                    |
| 589          | 6            | 73 $\pm$ 12                                                                                      | 46 $\pm$ 3                                                                                     |
| 617          | 6            | 64 $\pm$ 4                                                                                       | 37 $\pm$ 7                                                                                     |
| 664          | 6            | 65 $\pm$ 4                                                                                       | 38 $\pm$ 5                                                                                     |
| 697          | 10           | 70 $\pm$ 2                                                                                       | 45 $\pm$ 3                                                                                     |
| 709          | 8            | 68 $\pm$ 2                                                                                       | 31 $\pm$ 3                                                                                     |
| 727          | 8            | 63 $\pm$ 1                                                                                       | 33 $\pm$ 1                                                                                     |

Одновременно с измерениями эхокардиографии были взяты образцы крови для определения соответствующей концентрации соединения в плазме. Данные в табл. E обобщали значения  $IC_{50}$  и  $IC_{10}$ , которые представляют собой концентрацию, при которой частичное сокращение составляет 50% и 10% относительно изолинии сократимости до введения дозы, соответственно.

Таблица E

| Соединение № | $IC_{50}$<br>(мкМ) | $IC_{10}$<br>(мкМ) |
|--------------|--------------------|--------------------|
| 238          | 4,9                | 0,9                |
| 183          | 0,9                | 0,2                |
| 184          | 7,9                | 0,8                |
| 253          | 1,3                | 0,3                |
| 142          | 2,9                | 0,7                |
| 100          | 9,1                | 2,3                |
| 387          | 1,6                | 0,4                |
| 82           | 4,9                | 1,5                |
| 474          | 1,4                | 0,2                |
| 542          | 3,5                | 0,9                |
| 489          | 2,4                | 0,7                |
| 565          | 37                 | 11                 |
| 577          | 0,7                | 0,1                |
| 589          | 1,6                | 0,3                |
| 617          | 1,2                | 0,3                |
| 664          | 3,3                | 1,2                |
| 697          | 8,3                | 3,3                |
| 709          | 4,3                | 1,5                |
| 727          | 4,7                | 1,2                |

Биологический пример В-4.

Продольная эхокардиографическая оценка мышинной модели НСМ.

Оценку сердечной функции *in vivo* с помощью эхо кардиографии проводили с использованием ранее описанной мышинной модели семейной гипертрофической кардиомиопатии, которая была получена в

результате мутации аргинина и глутамина в остатке 403 (R403Q) гена тяжелой цепи альфа-миозина сердца (MHC) (Geisterfer-Lowrance et al., Science. 1996 May 3; 272 (5262):731-4). Дисфункция сердца, фиброз и показатели гипертрофии сердца (включая толщину желудочковой стенки) увеличиваются с возрастом в этой мышинной модели (Geisterfer-Lowrance, supra; Jiang et al., Science. 2013, 342(6154): 111-4).

Мыши R403Q получали несущую среду или соединение 142, составленные с кормом, в течение 24 недель. Измерения продольной эхокардиографии проводились каждые 4 недели. Измерения эхокардиографии были проведены на мышах под анестезией изофлураном (1-3%). 2-D М-изображения левого желудочка были получены в режиме короткой оси. In vivo фракцию сокращения определяли анализом изображения в М-режиме со следующим расчетом: ((конечный диастолический диаметр - конечный систолический диаметр)/Конечный диастолический диаметр × 100). Обработка соединением 142 ослабляла увеличение толщины задней стенки перегородки и левого желудочка, которые наблюдались с возрастом у необработанных мышей R403Q.

Биологический пример В-5.

Снижение фиброза на модели гипертрофии сердца у крыс.

Оценку снижения фиброза проводили с использованием крыс линии Dahl, чувствительных к соли (DSS), ранее сообщавшейся модели сердечной недостаточности у крыс, вызванной гипертонией, с сохраненной фракцией выброса (Fillmore et al., Mol Med. 2018, 24(1):3; Dahl et al., J Exp Med. 1962, 115:1173-90). Крысы DSS, получавшие рацион с высоким содержанием соли, демонстрируют прогрессирующую сердечно-сосудистую дисфункцию, включая повышенное систолическое артериальное давление, диастолическую дисфункцию, гипертрофию сердца и фиброз сердца (Fillmore, supra; Dahl, supra; Sakata et al., J Am Coll Cardiol. 2001 Jan; 37(1):293-9; Kim-Mitsuyama et al., Hypertens Res. 2004 Oct; 27 (10):771-9).

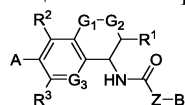
Крысам DSS вводили несущую среду или соединение 142, составленное с пищей с низким или высоким содержанием соли, в течение 6 недель. Периваскулярные и интерстициальные образцы сердечной ткани были визуализированы и проанализированы на % сердечного фиброза. Лечение соединением 142 ослабляло увеличение фиброза у крыс с DSS, получавших рацион с высоким содержанием соли.

Хотя вышеприведенное письменное описание соединений, применений и способов, описанных в данном документе, позволяет специалисту в данной области техники создавать и применять соединения, применения и способы, описанные в данном документе, специалисты в данной области техники поймут и оценят существование вариаций, комбинаций и эквивалентов конкретного варианта осуществления, способа и примеров в данном документе. Соединения, применения и способы, предложенные в данном документе, следовательно, не должны ограничиваться описанными выше вариантами осуществления, способами или примерами, а скорее охватывают все варианты осуществления и способы в пределах объема и сущности соединений, применений и способов, предложенных в данном документе.

Все раскрытые в данном документе ссылки включены в качестве ссылки в полном объеме, фармацевтической композицией по п.40.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



(I).

где  $G_1$  представляет собой  $-CR^4R^5-$ ;

$G_2$  представляет собой связь;

$G_3$  представляет собой  $-CR^8-$  или  $-N-$ ;

$R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^8$ , каждый независимо, представляют собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил, галоген или гидроксил;

$R^2$  представляет собой H,  $C_2$ - $C_6$  алкил, галоген или гидроксил;

Z выбирают из группы, состоящей из связи,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $-O-$ ,  $-N(R^9)-$ ,  $-R^xO-$ ,  $-OR^y-$  и  $-R^zS-$ ;

$R^9$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_6$  алкил или циклоалкил;

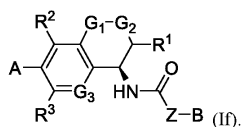
A выбирают из группы, состоящей из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего по меньшей мере один кольцевой атом N, где представляющий собой A фенил или 5- или 6-членный гетероарил не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{10}$ ; каждый  $R^{10}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $-C(O)OCH_3$ , метила, этила, изопропила, диформетила, циклопропила, циклобутила и оксетанила, где каждый метил, этил и изопропил, являющийся  $R^{10}$ , независимо либо не замещен, либо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $-OCH_3$ ,  $-OH$  и  $-OC(O)CH_3$ ;

В выбирают из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$  алкила,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкила,  $C_6$ - $C_{12}$  арила, 3-12-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила, причем  $C_1$ - $C_6$  алкил,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкил,  $C_6$ - $C_{12}$  арил, 3-12-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил из В не замещен или замещен одним

или более заместителями  $R^{11}$ ; каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, циклопропила, дифторметила, трифторметила, оксо,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)O$ -трет-Bu,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-Cl$ , оксетанила, оксадиазолила и азетидинила, где каждый оксадиазолил и азетидинил, являющийся  $R^{11}$ , не замещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из этила,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)O$ -трет-Bu,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)NH_2$  и  $-OCH_3$ , и где каждый метил, этил и изопропил, являющийся  $R^{11}$ , не замещен или замещен  $-OH$ ; и  $R^x$ ,  $R^y$  и  $R^z$ , каждый, представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил, причем, если не указано иное, каждый описанный здесь гетероцикло-алкил или гетероарил, содержит 1 или более гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

причем когда А представляет собой незамещенный фенил или 5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол, -Z-B фрагмент не представляет собой  $-OC(CH_3)_3$  или 1-этил-3-гидрокси-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-онил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (If)



3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^8$ , каждый, представляют собой H.

4. Соединение по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $G_1$  представляет собой  $-CH_2-$ .

5. Соединение по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $G_3$  представляет собой  $-CR^8$ .

6. Соединение по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $G_3$  представляет собой  $-CH-$ .

7. Соединение по любому одному из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $G_3$  представляет собой  $-N-$ .

8. Соединение по любому одному из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, представляют собой H.

9. Соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой связь.

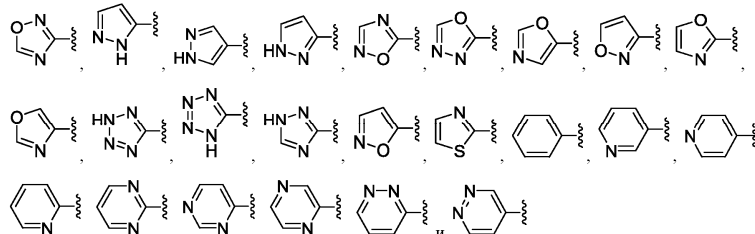
10. Соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой  $-O-$ .

11. Соединение по любому одному из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой  $-N(R^9)-$ .

12. Соединение по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А выбирают из группы, состоящей из фенила, пиразолила, оксазолила, оксадиазолила, изоксазолила, тетразолила, триазолила, тиазолила, пиримидинила, пиридинила, пиразинила и пиридазинила, каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{10}$ .

13. Соединение по любому одному из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой оксадиазолил или изоксазолил, каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{10}$ .

14. Соединение по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А выбирают из группы, состоящей из:



каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{10}$ .

15. Соединение по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой оксадиазолил, который не замещен или замещен одним заместителем  $R^{10}$ .

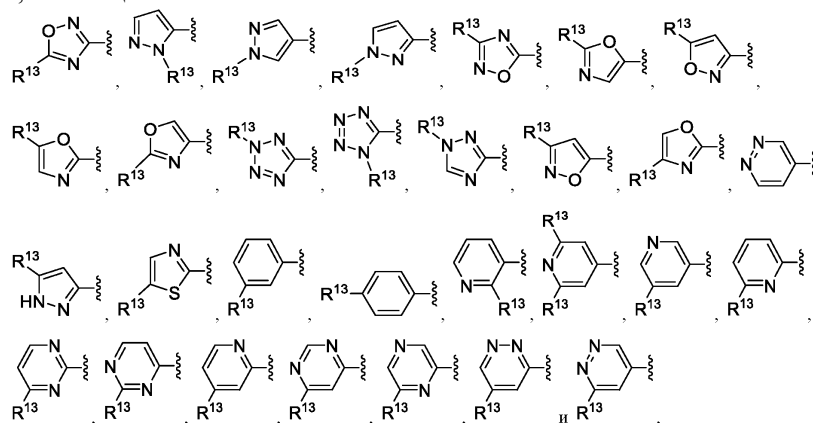
16. Соединение по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой оксадиазолил, который не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, дифторметила, циклопропила и циклобутила.

17. Соединение по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой изоксазолил, который не замещен или замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, этила и дифторметила.

18. Соединение по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой изоксазолил, который не замещен или замещен одним заместителем, выбранным из

группы, состоящей из метила, этила и диформетила.

19. Соединение по любому одному из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где А выбирают из группы, состоящей из:



где каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, -C(O)OCH<sub>3</sub>, метила, этила, изопропила, дифторметила, циклопропила, циклобутила и оксетанила, где каждый метил, этил и изопропил, являющийся  $R^{13}$ , независимо либо не замещен, либо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из -OCH<sub>3</sub>, -OH и -OC(O)CH<sub>3</sub>.

20. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где В выбирают из группы, состоящей из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкила, 6-10-членного арила, 4-6-членного гетероциклоалкила, содержащего по меньшей мере один кольцевой атом N или O, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего по меньшей мере один кольцевой атом N, и 8- или 9-членного бициклического гетероарила, содержащего по меньшей мере один кольцевой атом N, каждый из которых не замещен либо замещен одним или более заместителями R<sup>11</sup>.

21. Соединение по п.20 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил, не замещенный или замещенный -ОН.

22. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где В выбирают из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, изобутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, фенила, инданила, азетидинила, оксетанила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, пиперидинила, пиперазинила, морфолина, тиазолила, триазолила, имидазолила, пиразолила, тетразолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, пиразинила, пиридазинила, пиримидинила, пиридина, инданила, пирролопиразолила и бензоимидазолила, каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями R<sup>11</sup>.

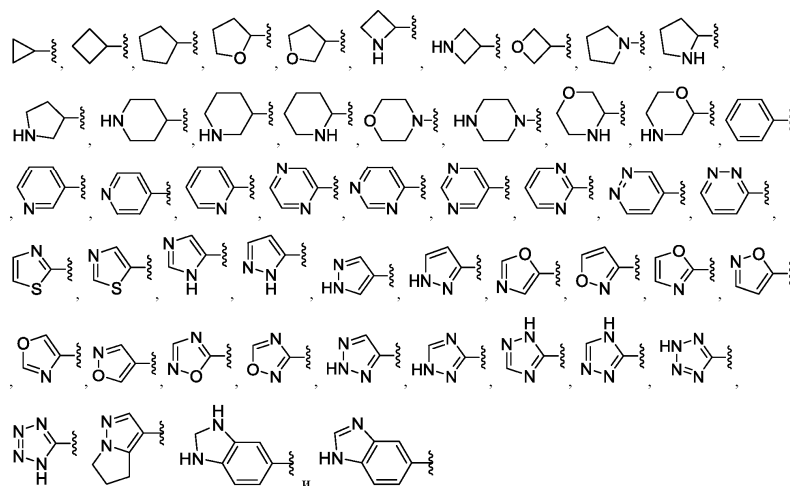
23. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой метил, пиазозилил, оксазозилил, тетразозилил, изоксазозилил, тиазозилил, имидазозилил или пиридинил, каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями R<sup>11</sup>.

24. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где В представляет собой пиразолил, оксазолил, тетразолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил или пиридинил, каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями R<sup>11</sup>.

25. Соединение по п.24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{11}$  независимо выбран из группы, состоящей из метила, этила и изопропила, причем каждый метил, этил и изопропил, являющийся  $R^{11}$ , замещен -ОН.

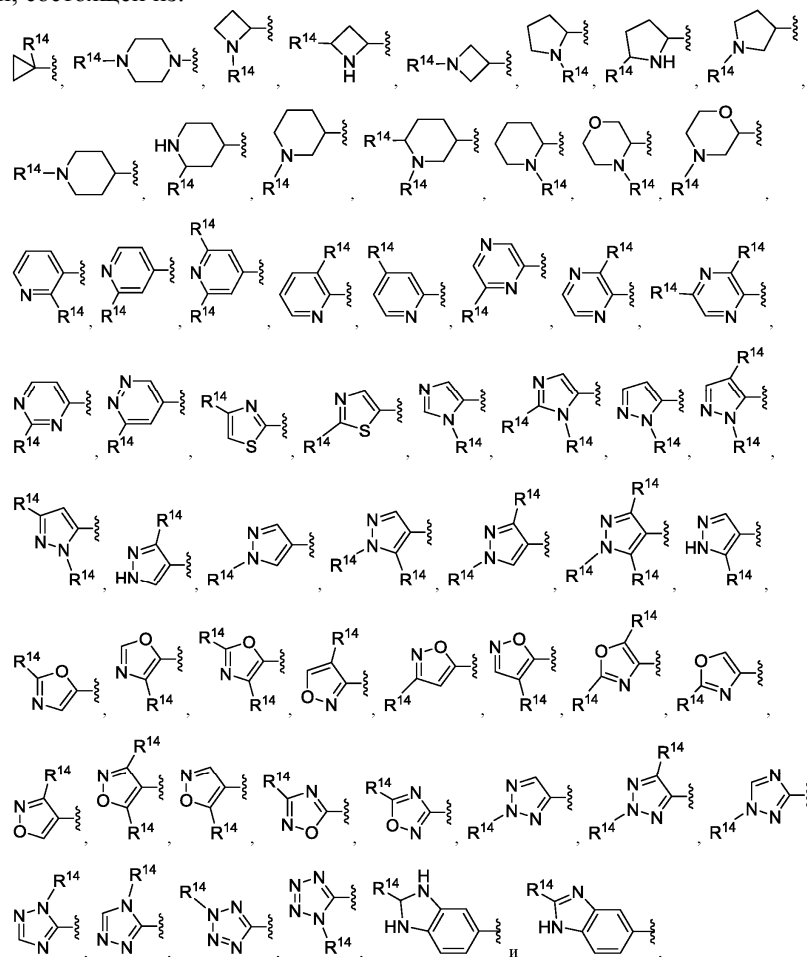
26. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где В выбирают из группы, состоящей из:





каждый из которых не замещен или замещен одним или более заместителями  $R^{11}$ .

27. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где В выбирают из группы, состоящей из:



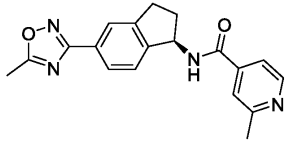
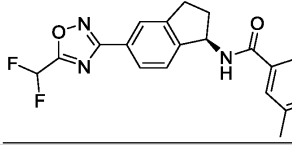
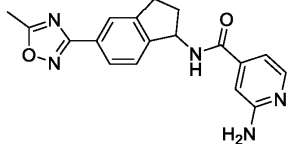
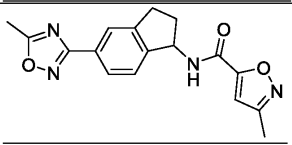
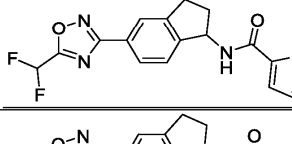
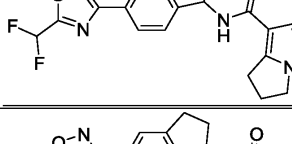
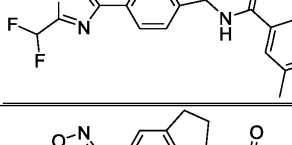
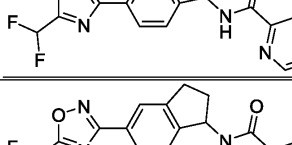
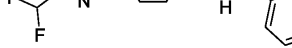
где каждый  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из H, метила, этила, изопропила, циклопропила, диформетила, триформетила, оксо,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)O$ -трет-Бу,  $-OCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-Cl$ , оксетапила, оксадиазолила и азетидинила, где каждый оксадиазолил и азетидинил, являющийся  $R^{11}$ , не замещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из этила,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)O$ -трет-Бу,  $-C(O)OCH_3$ ,  $-C(O)NHCH_3$ ,  $-C(O)NH_2$  и  $-OCH_3$ , и где каждый метил, этил и изопропил, являющийся  $R^{11}$ , не замещен или замещен  $-OH$ .

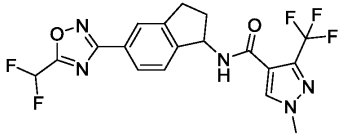
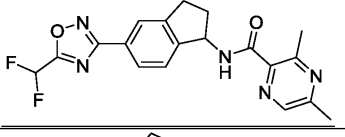
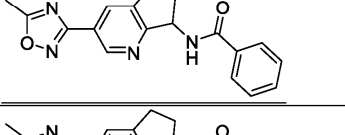
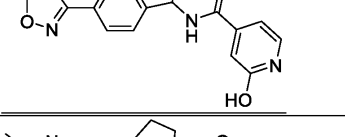
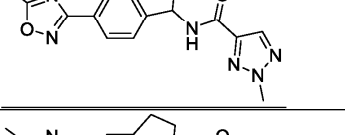
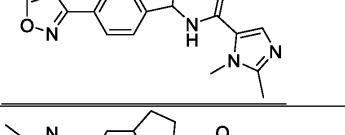
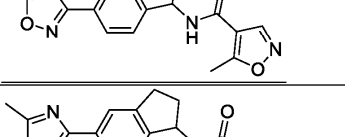
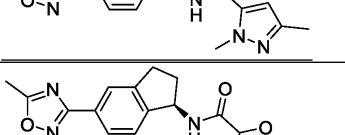
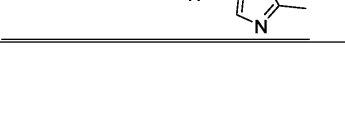
28. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из соединений, приведенных в представленной ниже таблице:

| Номер<br>соединения | Структура |
|---------------------|-----------|
| <u>2</u>            |           |
| <u>3</u>            |           |
| <u>4</u>            |           |
| <u>5</u>            |           |
| <u>6</u>            |           |
| <u>7</u>            |           |
| <u>8</u>            |           |
| <u>9</u>            |           |

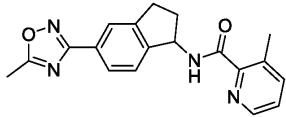
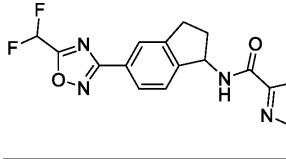
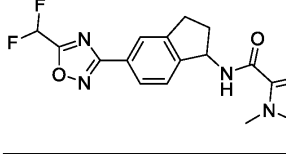
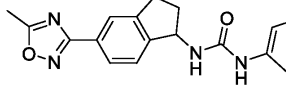
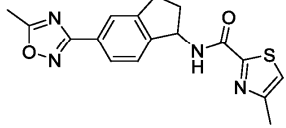
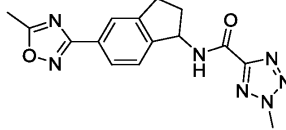
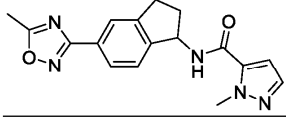
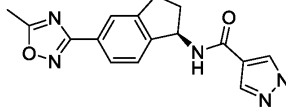
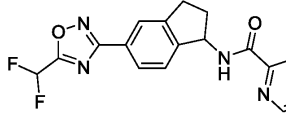
|           |  |
|-----------|--|
| <u>10</u> |  |
| <u>11</u> |  |
| <u>12</u> |  |
| <u>13</u> |  |
| <u>14</u> |  |
| <u>16</u> |  |
| <u>17</u> |  |
| <u>19</u> |  |
| <u>20</u> |  |
| <u>21</u> |  |

|           |  |
|-----------|--|
| <u>22</u> |  |
| <u>23</u> |  |
| <u>24</u> |  |
| <u>25</u> |  |
| <u>26</u> |  |
| <u>27</u> |  |
| <u>28</u> |  |
| <u>29</u> |  |
| <u>30</u> |  |

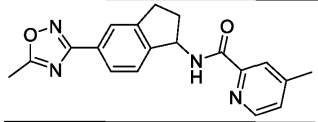
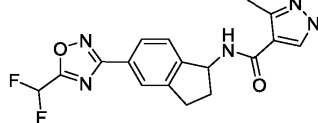
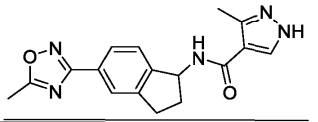
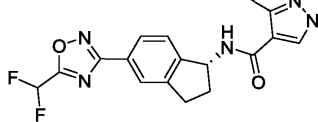
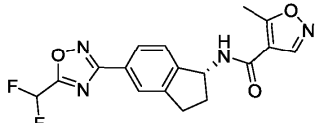
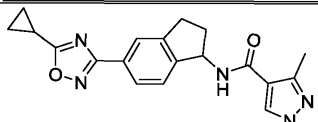
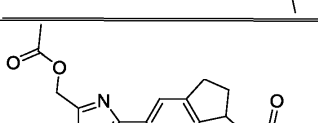
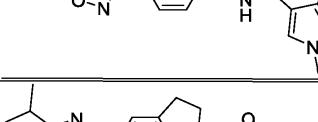
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>31</u> |    |
| <u>32</u> |    |
| <u>33</u> |    |
| <u>34</u> |    |
| <u>35</u> |    |
| <u>36</u> |   |
| <u>37</u> |  |
| <u>38</u> |  |
| <u>39</u> |  |

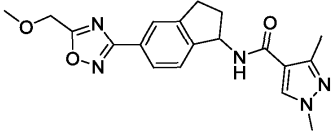
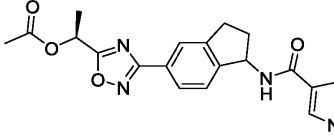
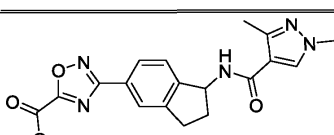
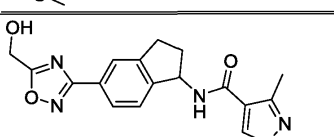
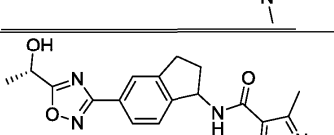
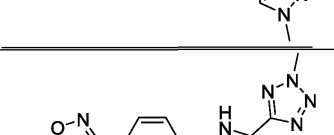
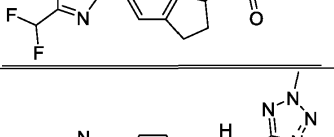
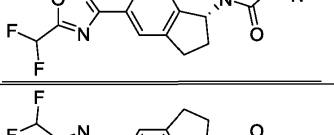
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>40</u> |    |
| <u>41</u> |    |
| <u>42</u> |    |
| <u>43</u> |    |
| <u>44</u> |    |
| <u>45</u> |   |
| <u>46</u> |  |
| <u>47</u> |  |
| <u>48</u> |  |

|           |  |
|-----------|--|
| <u>49</u> |  |
| <u>50</u> |  |
| <u>51</u> |  |
| <u>52</u> |  |
| <u>53</u> |  |
| <u>54</u> |  |
| <u>55</u> |  |
| <u>56</u> |  |
| <u>57</u> |  |
| <u>58</u> |  |

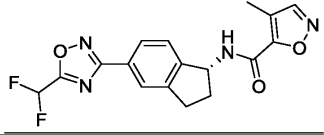
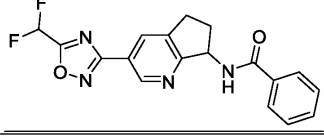
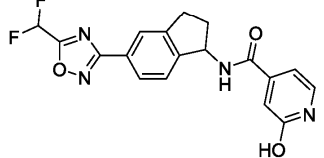
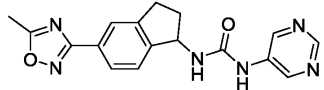
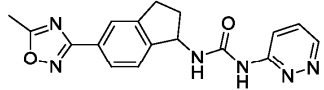
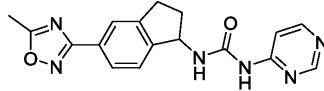
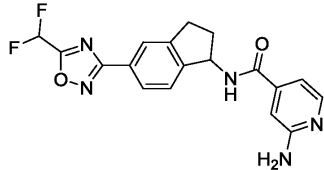
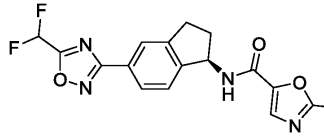
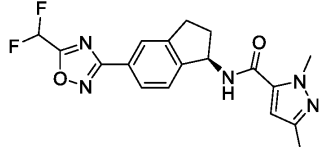
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>59</u> |    |
| <u>60</u> |    |
| <u>61</u> |    |
| <u>62</u> |    |
| <u>63</u> |    |
| <u>64</u> |   |
| <u>65</u> |  |
| <u>66</u> |  |
| <u>67</u> |  |

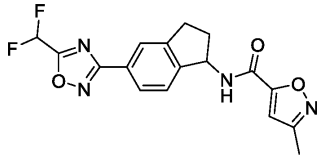
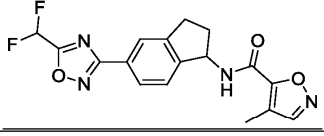
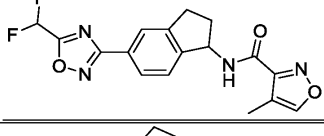
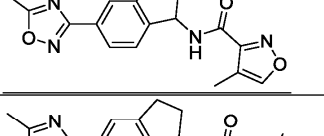
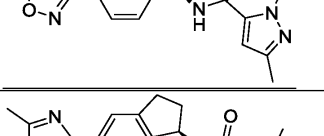
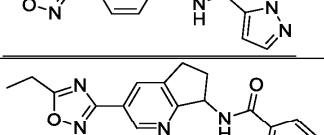
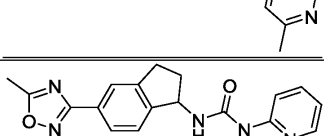
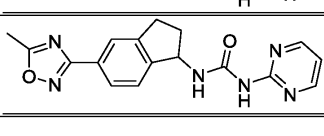


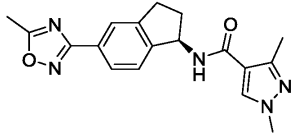
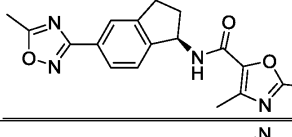
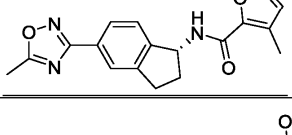
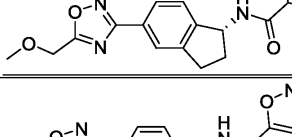
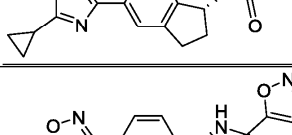
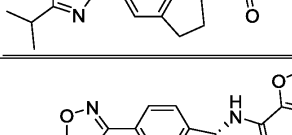
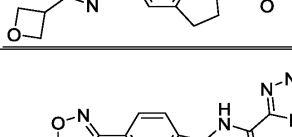
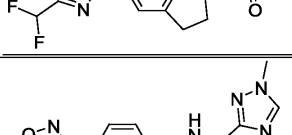
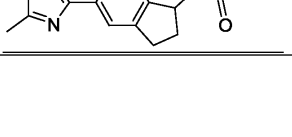
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>68</u> |    |
| <u>69</u> |    |
| <u>70</u> |    |
| <u>71</u> |    |
| <u>72</u> |    |
| <u>73</u> |    |
| <u>74</u> |  |
| <u>75</u> |  |

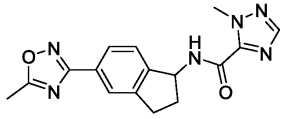
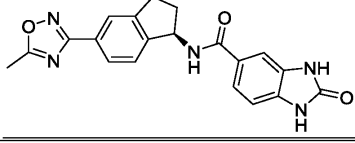
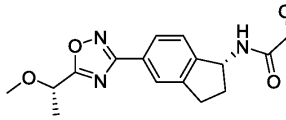
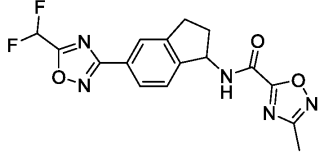
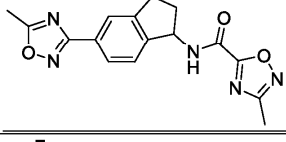
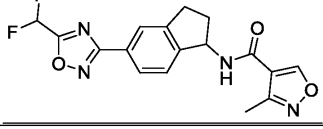
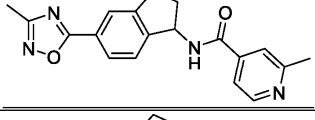
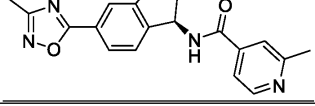
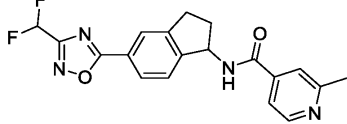
|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>76</u> |    |
| <u>77</u> |    |
| <u>78</u> |    |
| <u>79</u> |    |
| <u>80</u> |    |
| <u>81</u> |   |
| <u>82</u> |  |
| <u>83</u> |  |

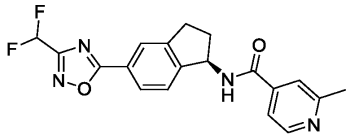
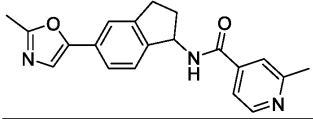
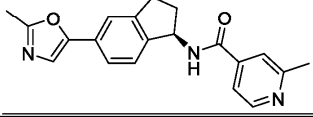
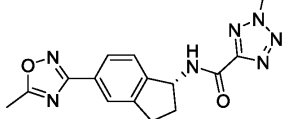
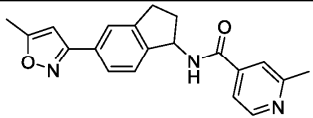
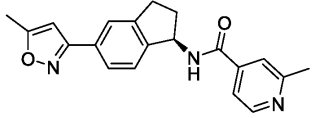
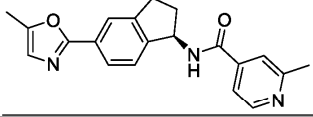
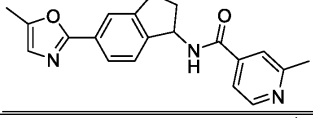
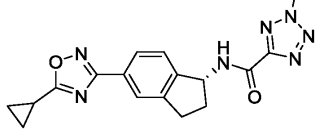
|           |  |
|-----------|--|
| <u>84</u> |  |
| <u>85</u> |  |
| <u>86</u> |  |
| <u>87</u> |  |
| <u>88</u> |  |
| <u>89</u> |  |
| <u>90</u> |  |
| <u>91</u> |  |
| <u>92</u> |  |

|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>93</u>  |    |
| <u>94</u>  |    |
| <u>95</u>  |    |
| <u>96</u>  |    |
| <u>97</u>  |    |
| <u>98</u>  |    |
| <u>99</u>  |   |
| <u>100</u> |  |
| <u>101</u> |  |

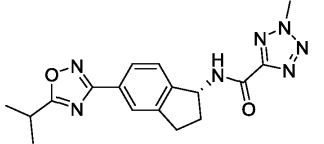
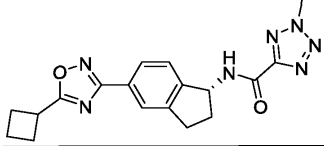
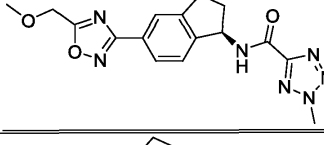
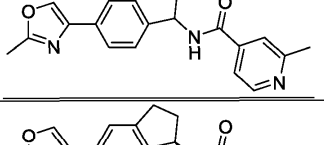
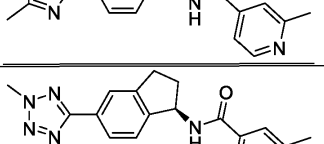
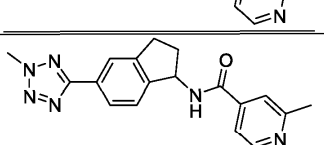
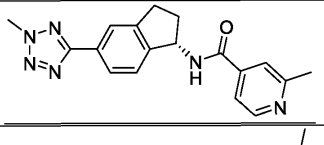
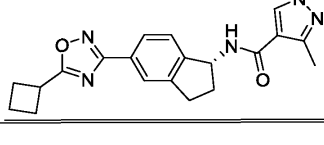
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>102</u> |    |
| <u>103</u> |    |
| <u>104</u> |    |
| <u>105</u> |    |
| <u>106</u> |    |
| <u>107</u> |   |
| <u>108</u> |  |
| <u>109</u> |  |
| <u>110</u> |  |

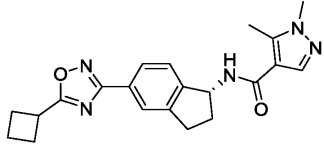
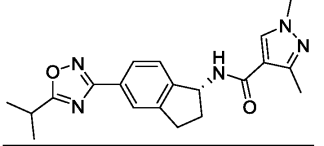
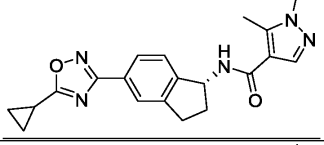
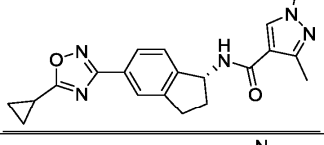
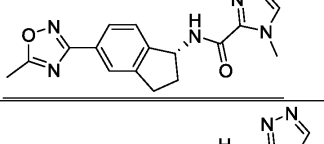
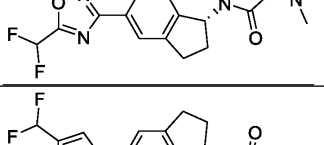
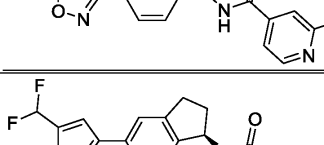
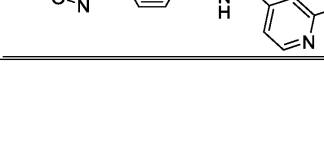
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>111</u> |    |
| <u>112</u> |    |
| <u>113</u> |    |
| <u>114</u> |    |
| <u>115</u> |    |
| <u>116</u> |   |
| <u>117</u> |  |
| <u>118</u> |  |
| <u>119</u> |  |

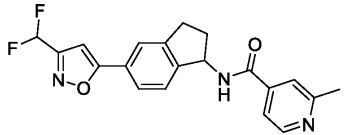
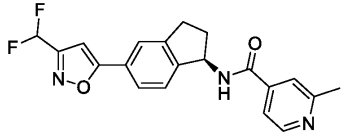
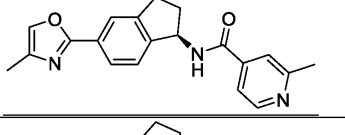
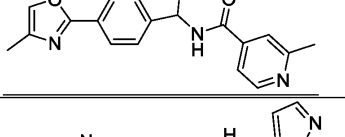
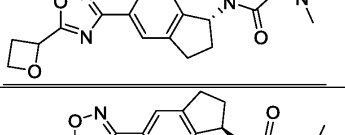
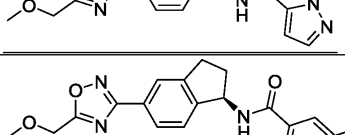
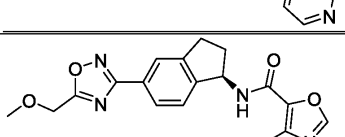
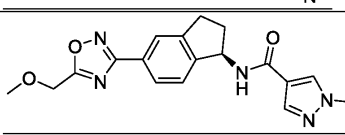
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>120</u> |    |
| <u>125</u> |   |
| <u>126</u> |    |
| <u>127</u> |    |
| <u>128</u> |    |
| <u>129</u> |   |
| <u>130</u> |  |
| <u>131</u> |  |
| <u>132</u> |  |

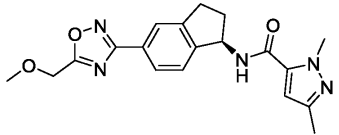
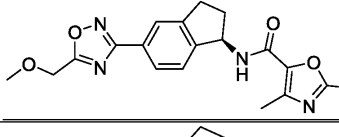
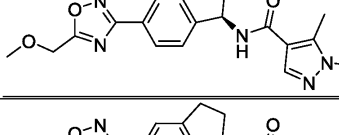
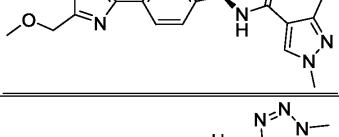
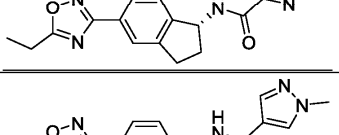
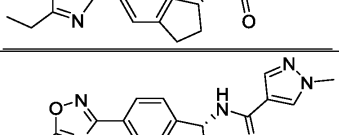
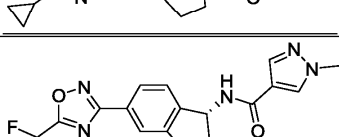
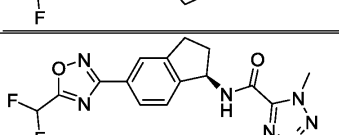
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>133</u> |   |
| <u>134</u> |    |
| <u>135</u> |    |
| <u>136</u> |    |
| <u>137</u> |    |
| <u>138</u> |    |
| <u>139</u> |   |
| <u>140</u> |  |
| <u>141</u> |  |

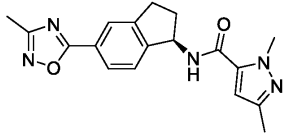
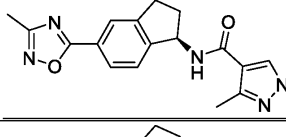
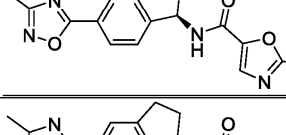
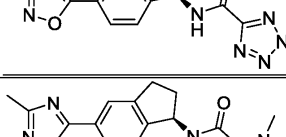
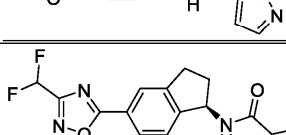
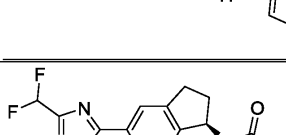
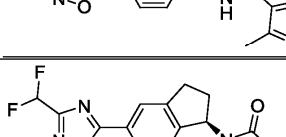
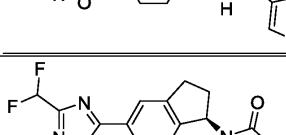
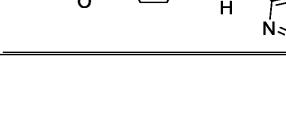


|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>142</u> |    |
| <u>143</u> |    |
| <u>144</u> |    |
| <u>145</u> |    |
| <u>146</u> |    |
| <u>147</u> |   |
| <u>148</u> |  |
| <u>149</u> |  |
| <u>150</u> |  |

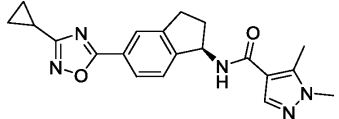
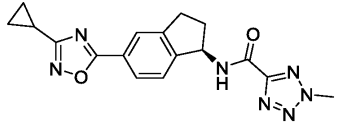
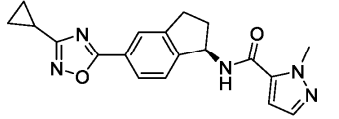
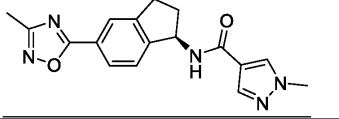
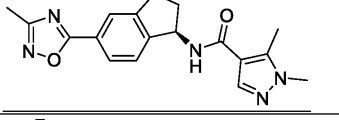
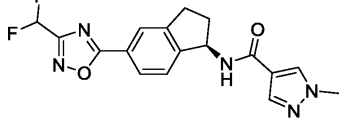
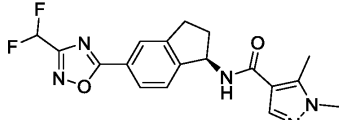
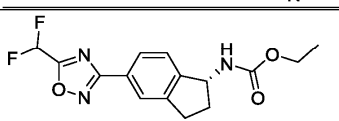
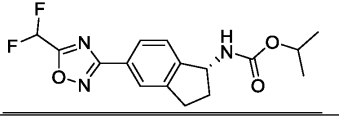
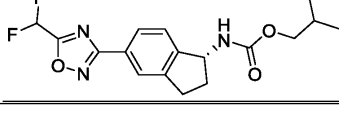
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>151</u> |    |
| <u>152</u> |    |
| <u>153</u> |    |
| <u>154</u> |    |
| <u>164</u> |    |
| <u>165</u> |   |
| <u>168</u> |  |
| <u>169</u> |  |

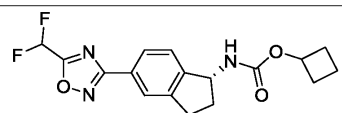
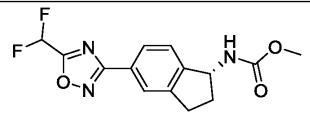
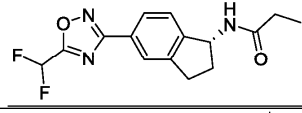
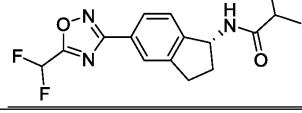
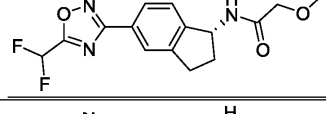
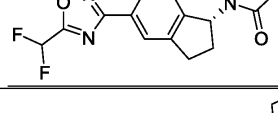
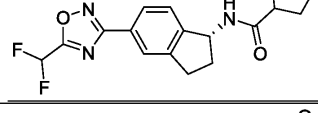
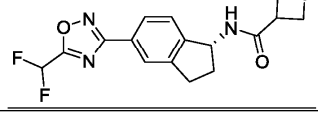
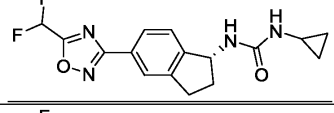
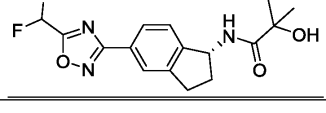
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>170</u> |    |
| <u>171</u> |    |
| <u>172</u> |    |
| <u>173</u> |    |
| <u>174</u> |    |
| <u>175</u> |   |
| <u>176</u> |  |
| <u>177</u> |  |
| <u>178</u> |  |

|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>179</u> |    |
| <u>180</u> |    |
| <u>181</u> |    |
| <u>182</u> |    |
| <u>183</u> |    |
| <u>184</u> |   |
| <u>185</u> |  |
| <u>186</u> |  |
| <u>189</u> |  |

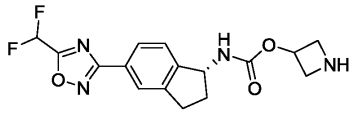
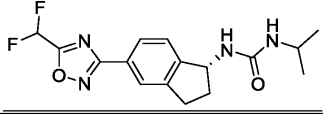
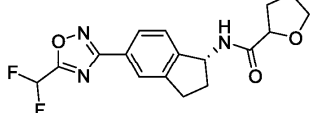
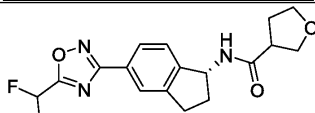
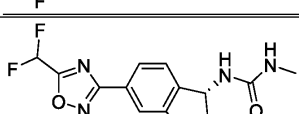
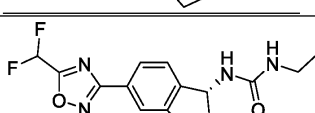
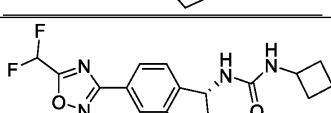
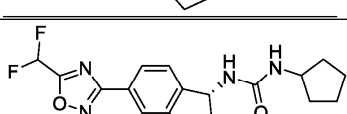
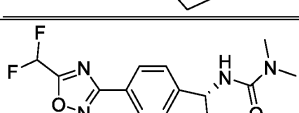
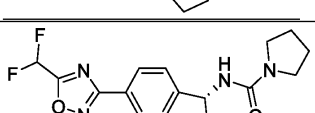
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>194</u> |    |
| <u>201</u> |    |
| <u>202</u> |    |
| <u>203</u> |    |
| <u>204</u> |    |
| <u>213</u> |   |
| <u>214</u> |  |
| <u>215</u> |  |
| <u>216</u> |  |

|            |  |
|------------|--|
| <u>217</u> |  |
| <u>240</u> |  |
| <u>241</u> |  |
| <u>252</u> |  |
| <u>253</u> |  |
| <u>254</u> |  |
| <u>255</u> |  |
| <u>256</u> |  |
| <u>257</u> |  |
| <u>258</u> |  |

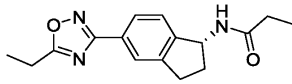
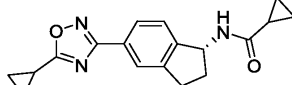
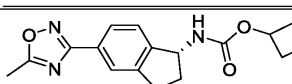
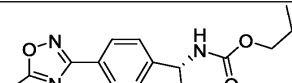
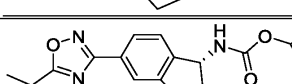
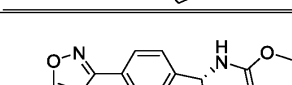
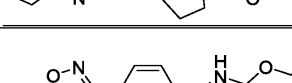
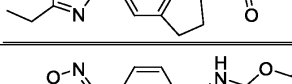
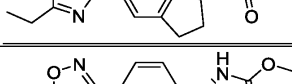
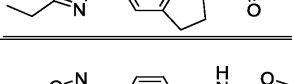
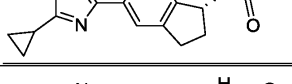
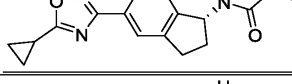
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>259</u> |    |
| <u>260</u> |    |
| <u>261</u> |    |
| <u>263</u> |    |
| <u>264</u> |    |
| <u>276</u> |    |
| <u>277</u> |   |
| <u>278</u> |  |
| <u>279</u> |  |
| <u>280</u> |  |

|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>281</u> |    |
| <u>282</u> |    |
| <u>283</u> |    |
| <u>284</u> |    |
| <u>285</u> |    |
| <u>286</u> |    |
| <u>287</u> |   |
| <u>288</u> |  |
| <u>289</u> |  |
| <u>290</u> |  |

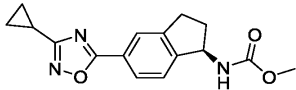
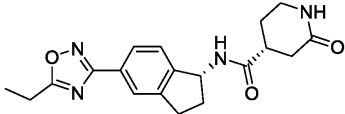
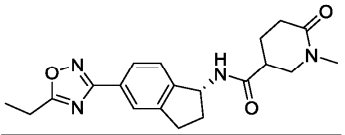
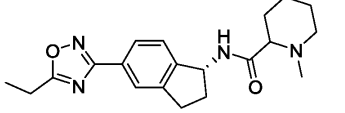
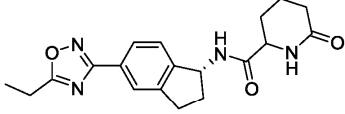
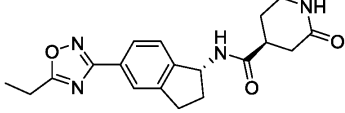
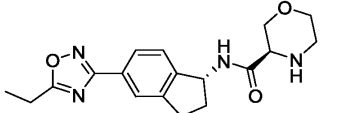
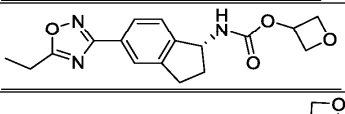
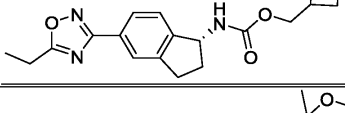
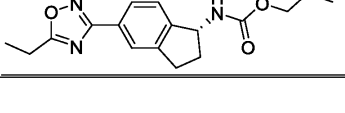


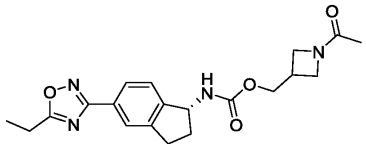
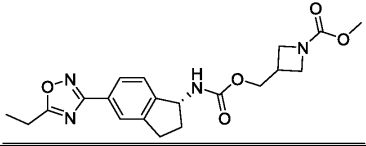
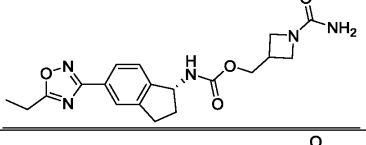
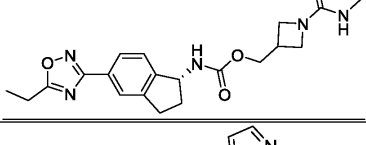
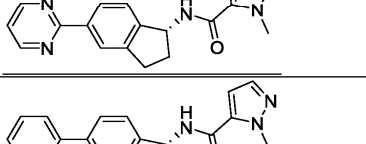
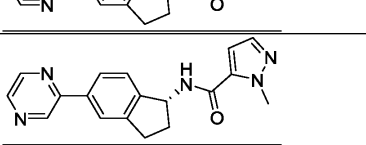
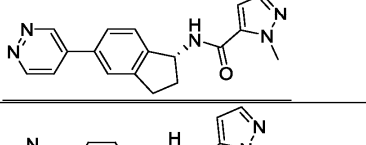
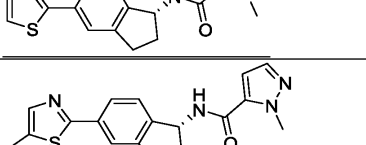
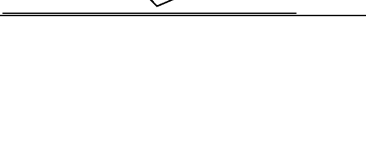
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>291</u> |   |
| <u>292</u> |    |
| <u>293</u> |    |
| <u>294</u> |    |
| <u>295</u> |    |
| <u>296</u> |    |
| <u>297</u> |   |
| <u>298</u> |  |
| <u>299</u> |  |
| <u>300</u> |  |

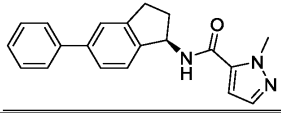
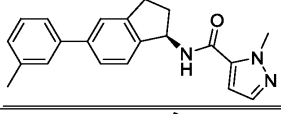
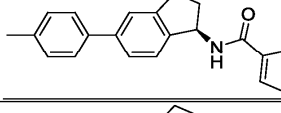
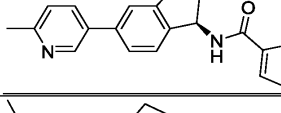
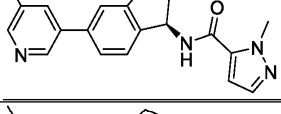
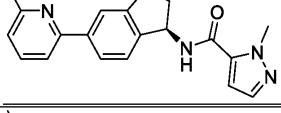
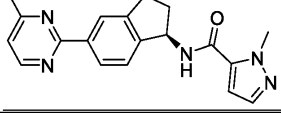
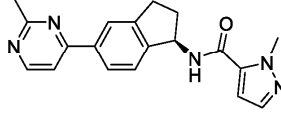
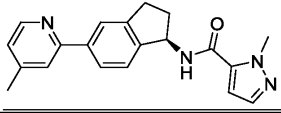
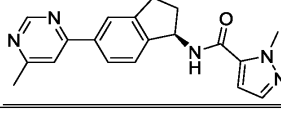
|            |  |
|------------|--|
| <u>301</u> |  |
| <u>302</u> |  |
| <u>303</u> |  |
| <u>304</u> |  |
| <u>305</u> |  |
| <u>306</u> |  |
| <u>307</u> |  |
| <u>309</u> |  |
| <u>310</u> |  |
| <u>315</u> |  |
| <u>316</u> |  |

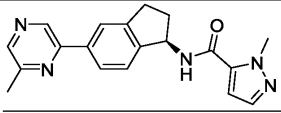
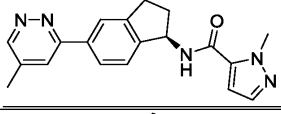
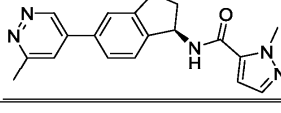
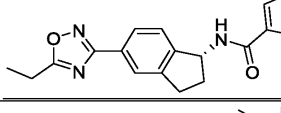
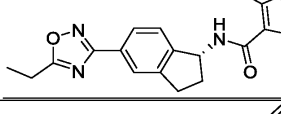
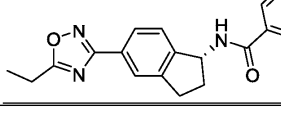
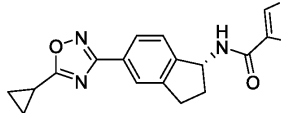
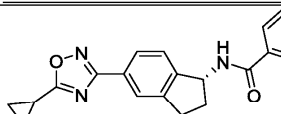
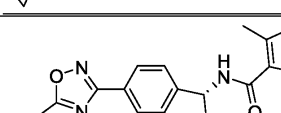
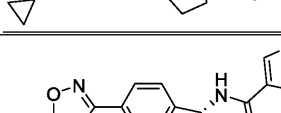
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>317</u> |    |
| <u>318</u> |    |
| <u>319</u> |    |
| <u>320</u> |    |
| <u>321</u> |    |
| <u>322</u> |    |
| <u>323</u> |    |
| <u>324</u> |    |
| <u>325</u> |   |
| <u>326</u> |  |
| <u>327</u> |  |
| <u>328</u> |  |

|            |  |
|------------|--|
| <u>329</u> |  |
| <u>330</u> |  |
| <u>331</u> |  |
| <u>332</u> |  |
| <u>333</u> |  |
| <u>334</u> |  |
| <u>335</u> |  |
| <u>336</u> |  |
| <u>337</u> |  |
| <u>338</u> |  |
| <u>345</u> |  |

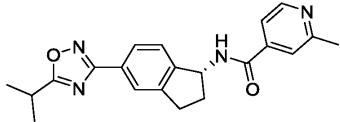
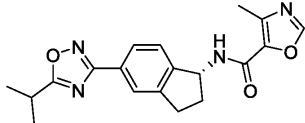
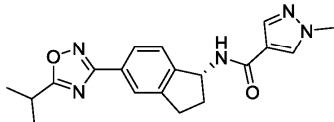
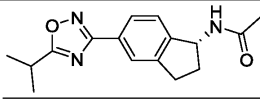
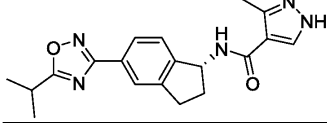
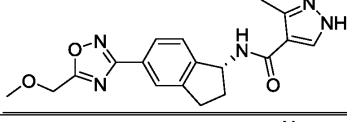
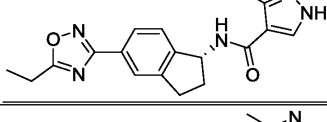
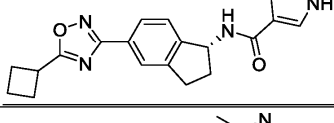
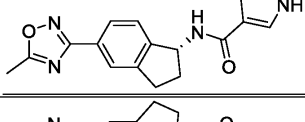
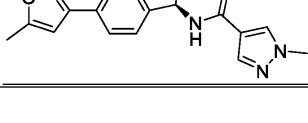
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>350</u> |    |
| <u>351</u> |    |
| <u>352</u> |    |
| <u>353</u> |    |
| <u>354</u> |    |
| <u>355</u> |    |
| <u>356</u> |   |
| <u>357</u> |  |
| <u>358</u> |  |
| <u>359</u> |  |

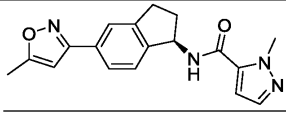
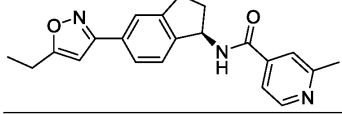
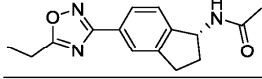
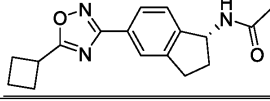
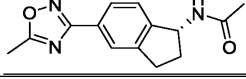
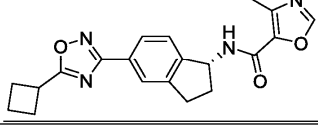
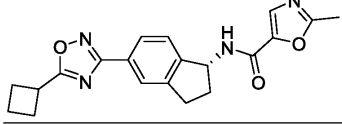
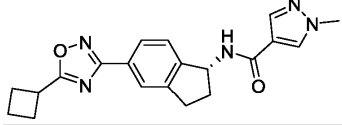
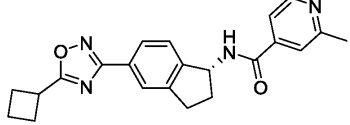
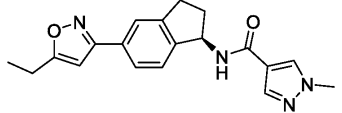
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>360</u> |    |
| <u>361</u> |    |
| <u>362</u> |    |
| <u>363</u> |    |
| <u>366</u> |    |
| <u>367</u> |   |
| <u>368</u> |  |
| <u>369</u> |  |
| <u>370</u> |  |
| <u>371</u> |  |

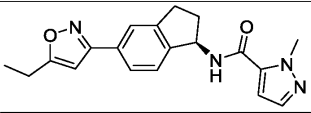
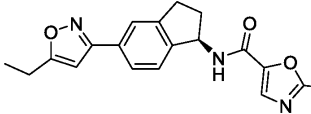
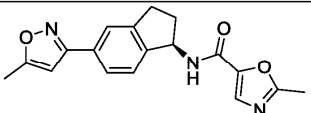
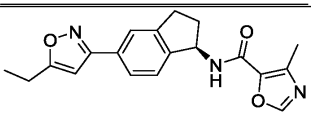
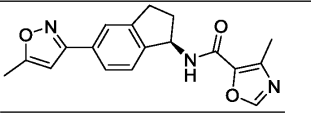
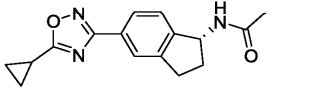
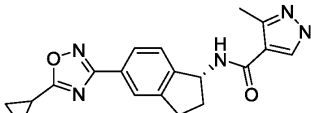
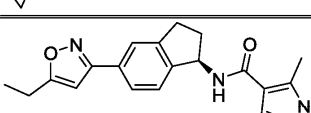
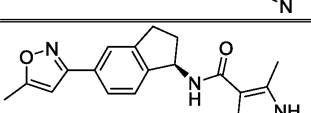
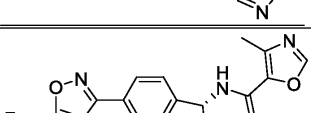
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>372</u> |    |
| <u>373</u> |    |
| <u>374</u> |    |
| <u>375</u> |    |
| <u>376</u> |    |
| <u>377</u> |    |
| <u>378</u> |   |
| <u>379</u> |  |
| <u>380</u> |  |
| <u>381</u> |  |

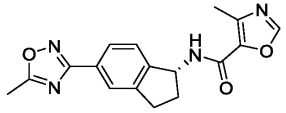
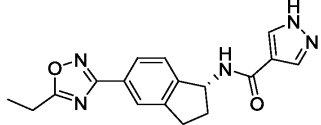
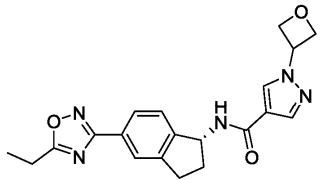
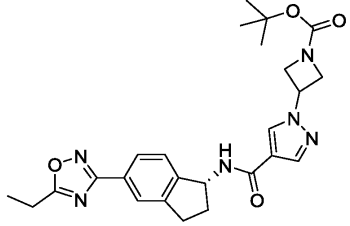
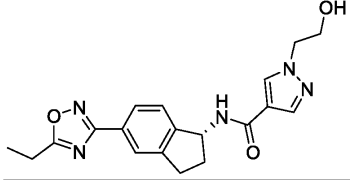
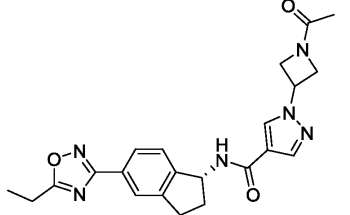
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>382</u> |    |
| <u>383</u> |    |
| <u>384</u> |    |
| <u>385</u> |    |
| <u>386</u> |    |
| <u>387</u> |    |
| <u>388</u> |   |
| <u>389</u> |  |
| <u>390</u> |  |
| <u>391</u> |  |

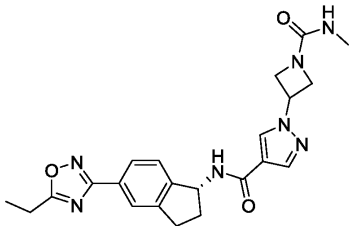
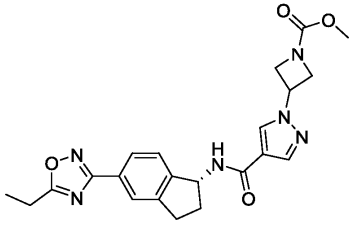
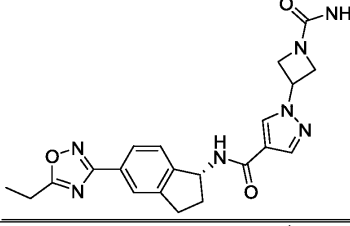
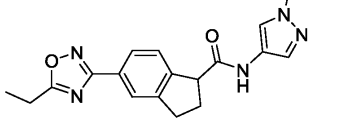
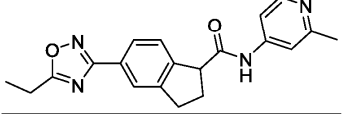
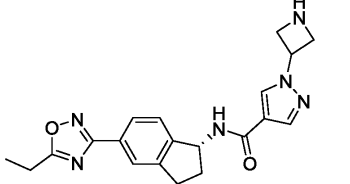


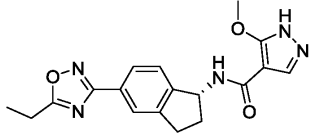
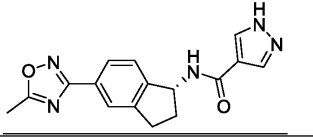
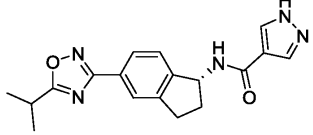
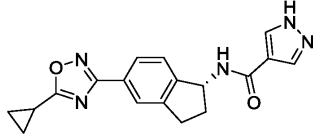
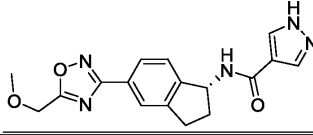
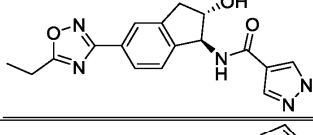
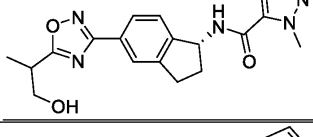
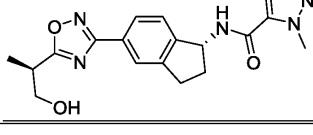
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>392</u> |    |
| <u>393</u> |    |
| <u>394</u> |    |
| <u>395</u> |    |
| <u>396</u> |    |
| <u>397</u> |    |
| <u>398</u> |   |
| <u>399</u> |  |
| <u>400</u> |  |
| <u>402</u> |  |

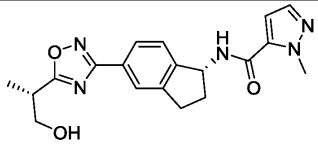
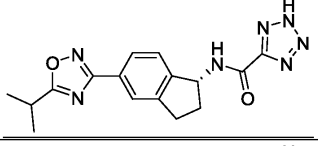
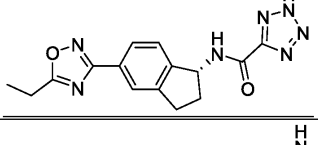
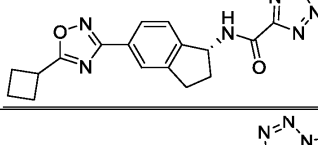
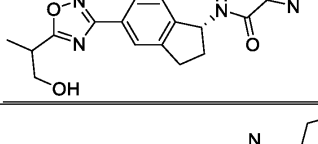
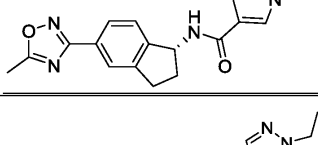
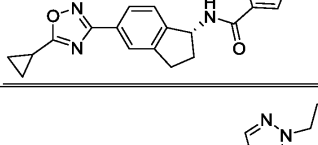
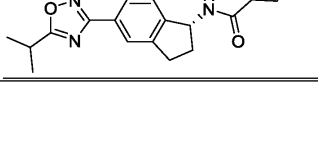
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>403</u> |     |
| <u>404</u> |     |
| <u>405</u> |     |
| <u>406</u> |     |
| <u>407</u> |     |
| <u>409</u> |     |
| <u>410</u> |     |
| <u>411</u> |   |
| <u>412</u> |  |
| <u>413</u> |   |

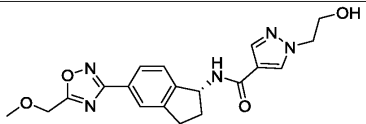
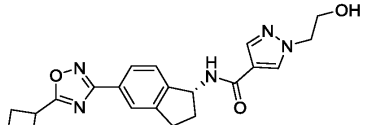
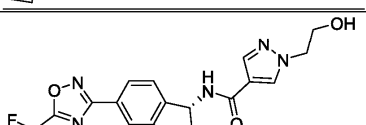
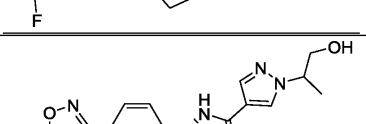
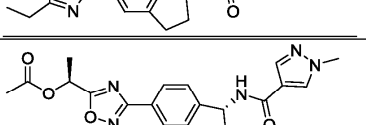
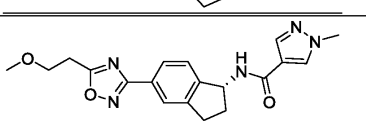
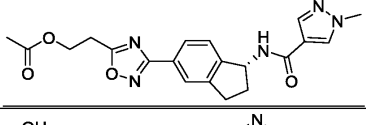
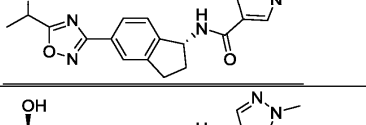
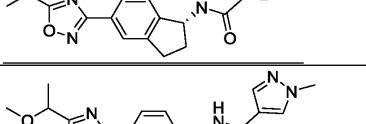
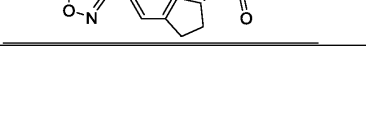
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>414</u> |    |
| <u>415</u> |    |
| <u>416</u> |    |
| <u>417</u> |    |
| <u>418</u> |    |
| <u>419</u> |    |
| <u>420</u> |    |
| <u>431</u> |  |
| <u>432</u> |  |
| <u>448</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>449</u> |     |
| <u>469</u> |     |
| <u>470</u> |     |
| <u>471</u> |    |
| <u>474</u> |   |
| <u>477</u> |  |

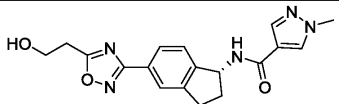
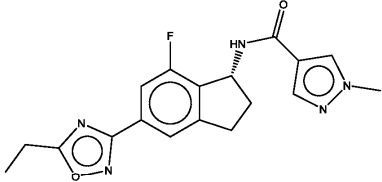
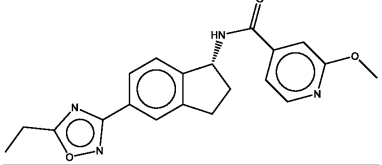
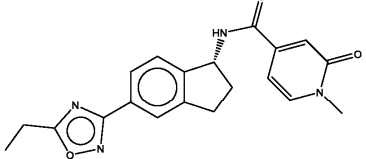
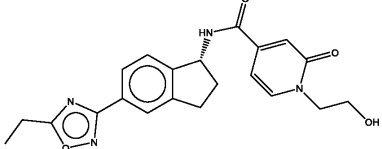
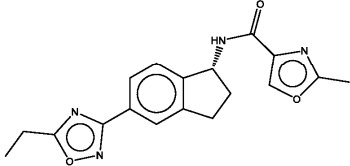
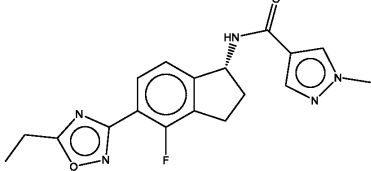
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>479</u> |    |
| <u>480</u> |    |
| <u>481</u> |    |
| <u>482</u> |   |
| <u>483</u> |  |
| <u>484</u> |  |

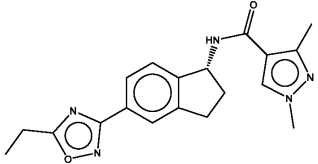
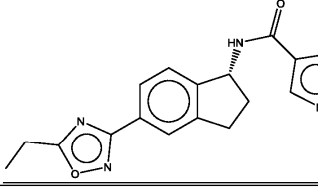
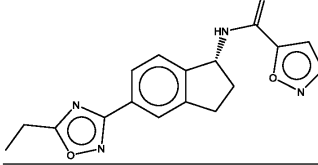
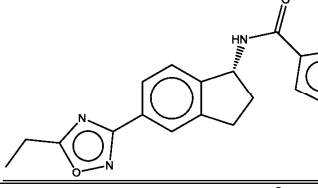
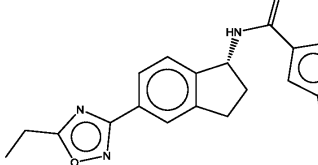
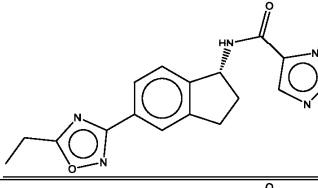
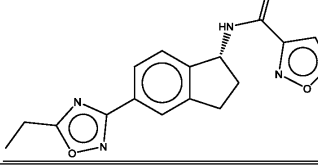
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>486</u> |    |
| <u>487</u> |    |
| <u>488</u> |    |
| <u>489</u> |    |
| <u>490</u> |    |
| <u>495</u> |   |
| <u>496</u> |  |
| <u>497</u> |  |

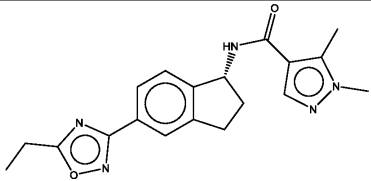
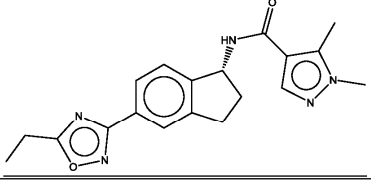
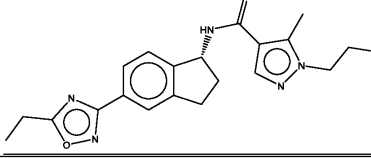
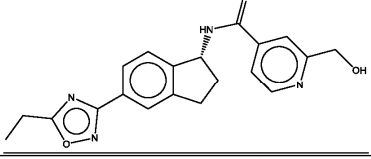
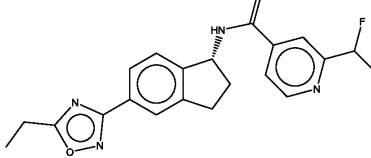
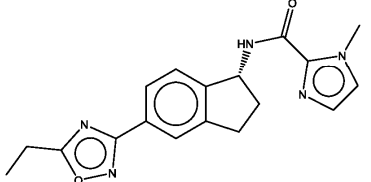
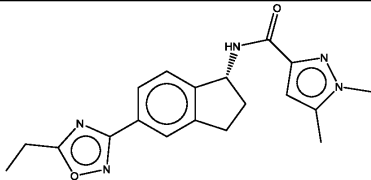
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>498</u> |    |
| <u>499</u> |    |
| <u>502</u> |    |
| <u>505</u> |    |
| <u>518</u> |    |
| <u>520</u> |   |
| <u>521</u> |  |
| <u>522</u> |  |

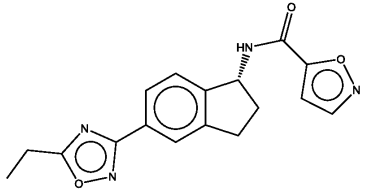
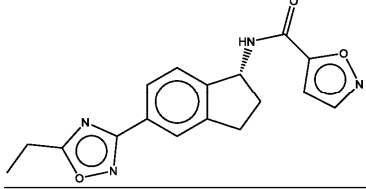
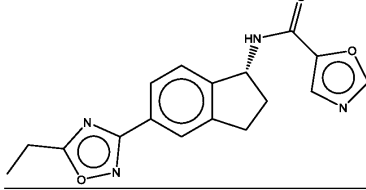
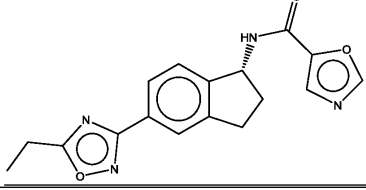
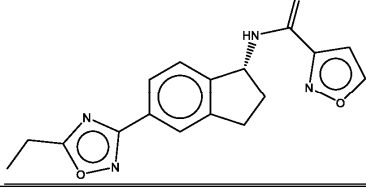
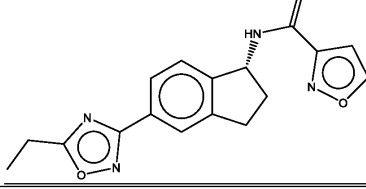
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>523</u> |    |
| <u>524</u> |    |
| <u>528</u> |    |
| <u>533</u> |    |
| <u>543</u> |    |
| <u>546</u> |    |
| <u>548</u> |  |
| <u>549</u> |  |
| <u>550</u> |  |
| <u>551</u> |  |

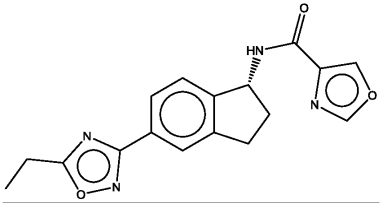
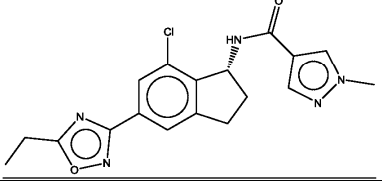
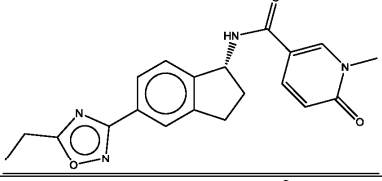
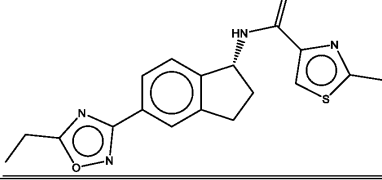
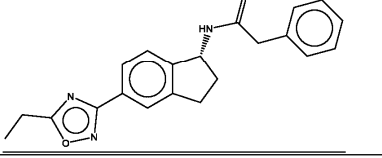
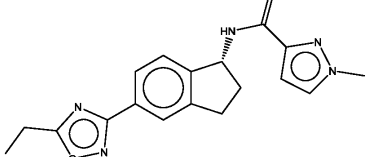


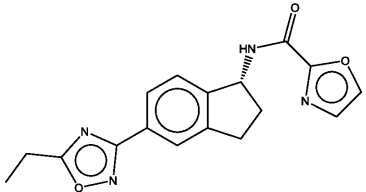
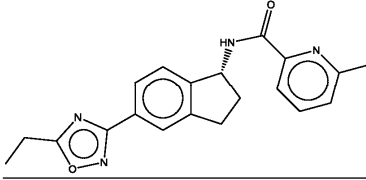
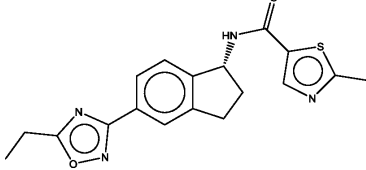
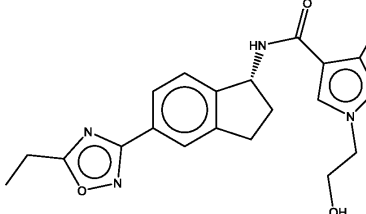
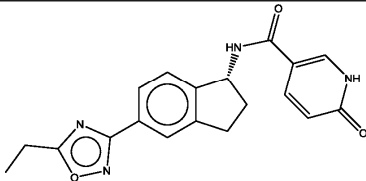
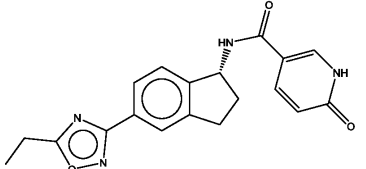
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>552</u> |     |
| <u>554</u> |    |
| <u>557</u> |    |
| <u>558</u> |    |
| <u>559</u> |   |
| <u>561</u> |  |
| <u>562</u> |  |

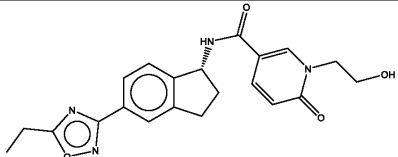
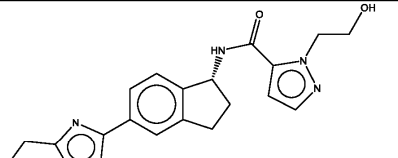
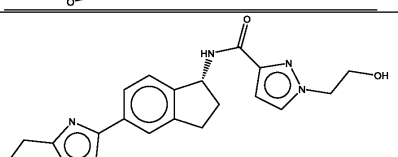
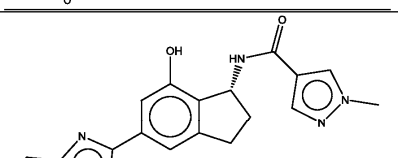
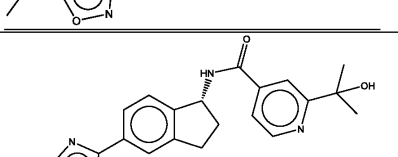
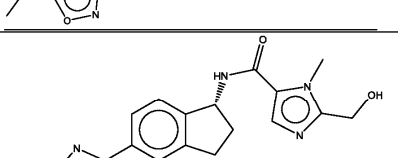
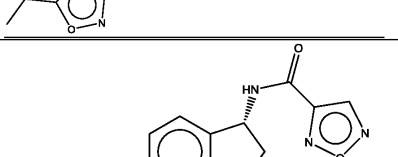
|            |                                                                                     |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>563</u> |    |
| <u>564</u> |    |
| <u>565</u> |    |
| <u>566</u> |    |
| <u>567</u> |   |
| <u>568</u> |  |
| <u>569</u> |  |

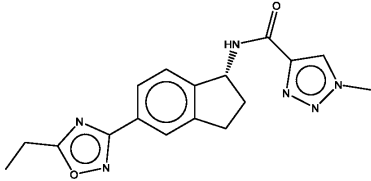
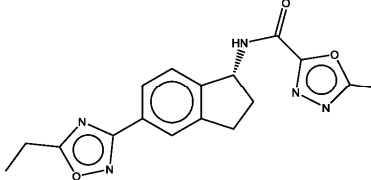
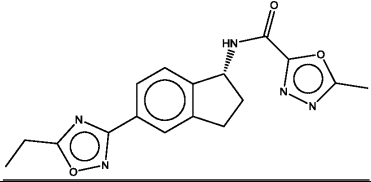
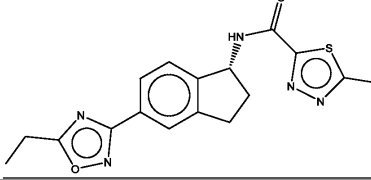
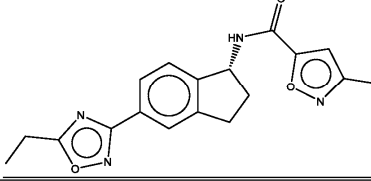
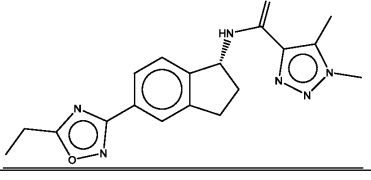
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>570</u> |    |
| <u>571</u> |    |
| <u>572</u> |    |
| <u>577</u> |    |
| <u>578</u> |   |
| <u>579</u> |  |
| <u>580</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>581</u> |    |
| <u>582</u> |    |
| <u>583</u> |    |
| <u>584</u> |    |
| <u>585</u> |  |
| <u>586</u> |  |

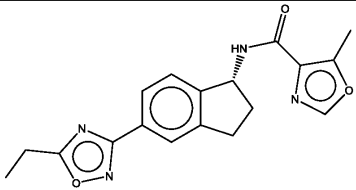
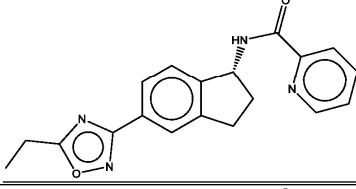
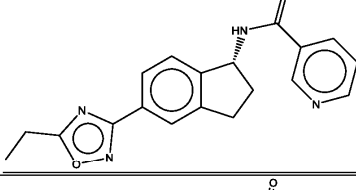
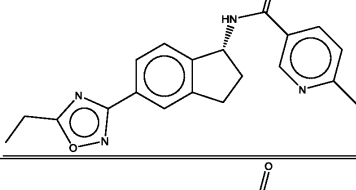
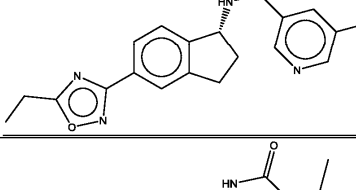
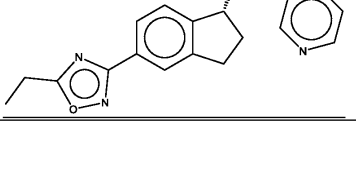
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>587</u> |    |
| <u>588</u> |    |
| <u>589</u> |    |
| <u>590</u> |    |
| <u>591</u> |   |
| <u>592</u> |  |

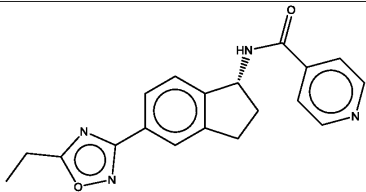
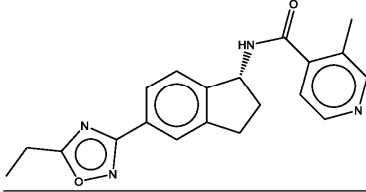
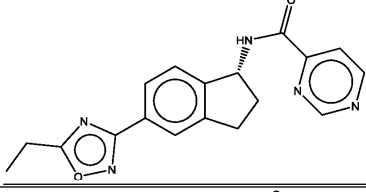
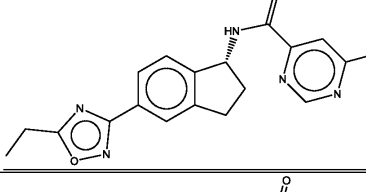
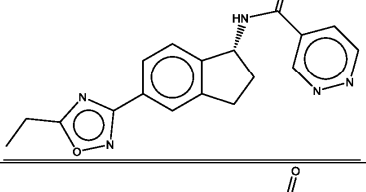
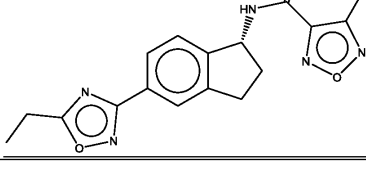
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>593</u> |    |
| <u>594</u> |    |
| <u>595</u> |    |
| <u>597</u> |    |
| <u>603</u> |   |
| <u>604</u> |  |

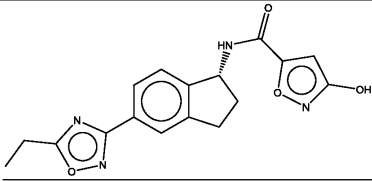
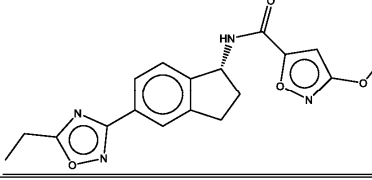
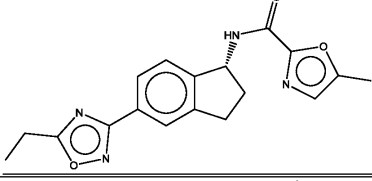
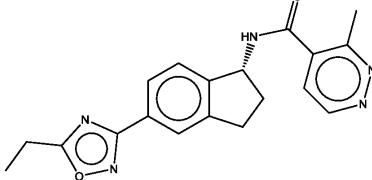
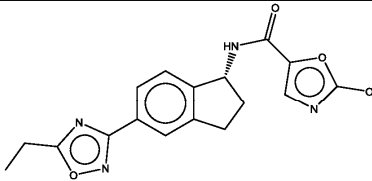
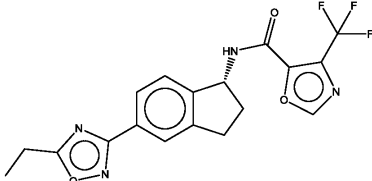
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>605</u> |    |
| <u>607</u> |    |
| <u>608</u> |    |
| <u>609</u> |    |
| <u>610</u> |   |
| <u>613</u> |  |
| <u>615</u> |  |

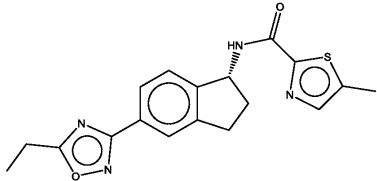
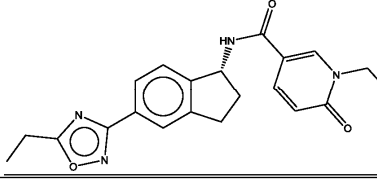
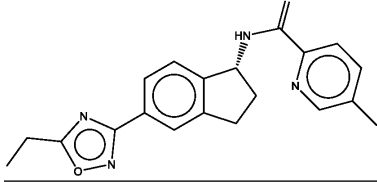
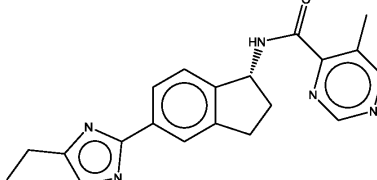
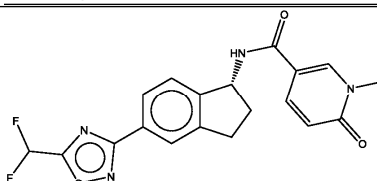
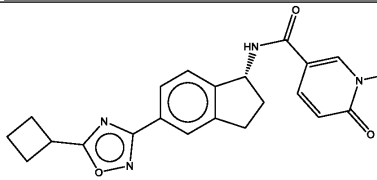
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>616</u> |    |
| <u>617</u> |    |
| <u>618</u> |    |
| <u>619</u> |    |
| <u>620</u> |   |
| <u>621</u> |  |

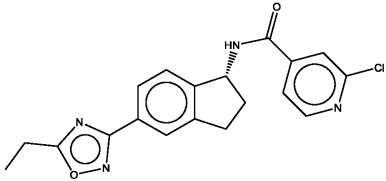
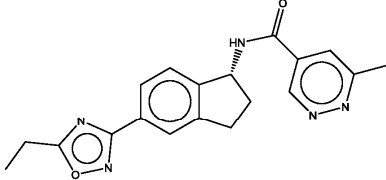
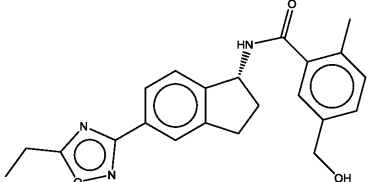
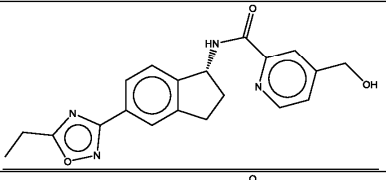
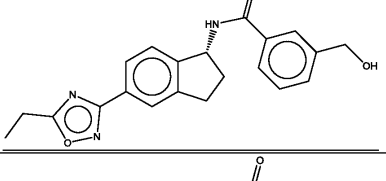
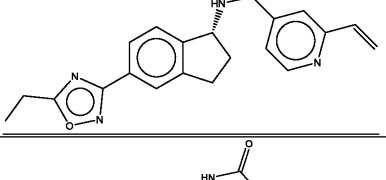
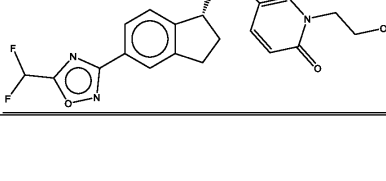


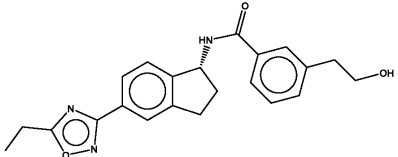
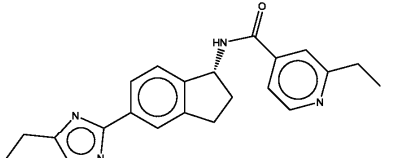
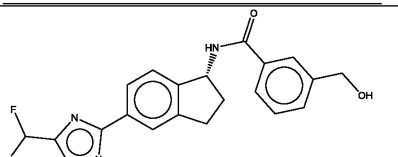
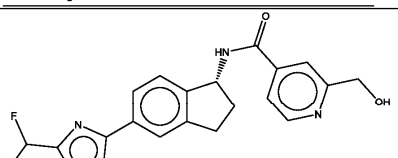
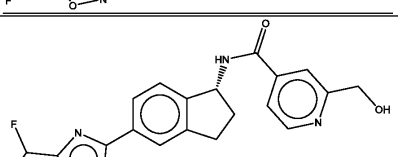
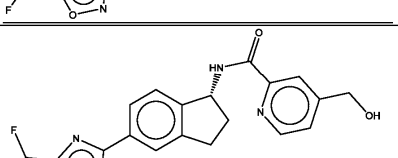
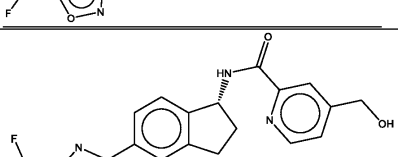
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>622</u> |    |
| <u>623</u> |    |
| <u>624</u> |    |
| <u>625</u> |    |
| <u>626</u> |  |
| <u>627</u> |  |

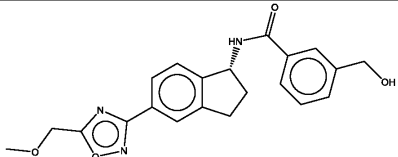
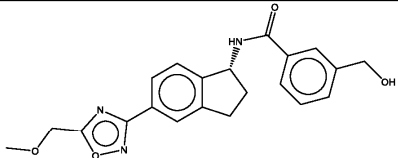
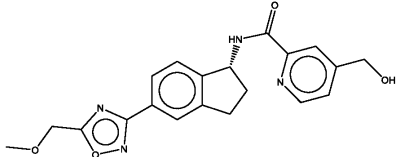
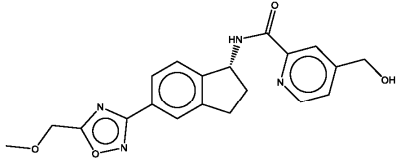
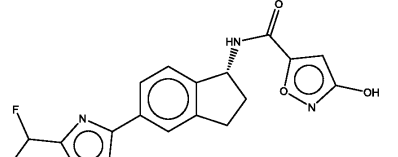
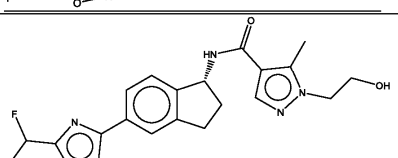
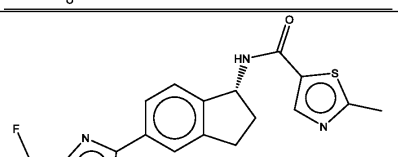
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>628</u> |    |
| <u>629</u> |    |
| <u>630</u> |    |
| <u>631</u> |    |
| <u>632</u> |  |
| <u>633</u> |  |

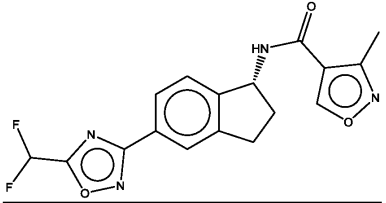
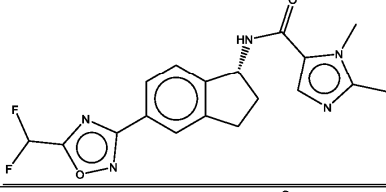
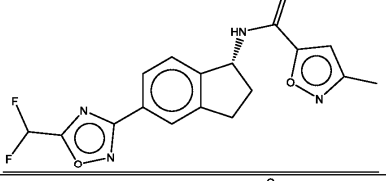
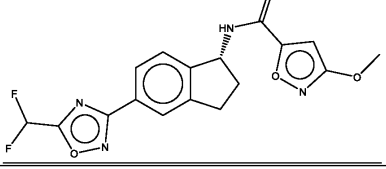
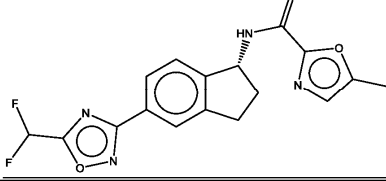
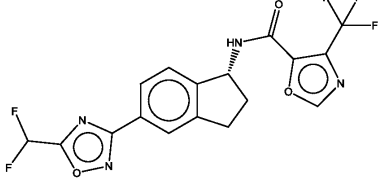
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>634</u> |    |
| <u>635</u> |    |
| <u>636</u> |    |
| <u>637</u> |    |
| <u>638</u> |   |
| <u>639</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>640</u> |    |
| <u>641</u> |    |
| <u>642</u> |    |
| <u>643</u> |    |
| <u>644</u> |   |
| <u>645</u> |  |

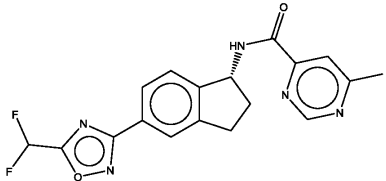
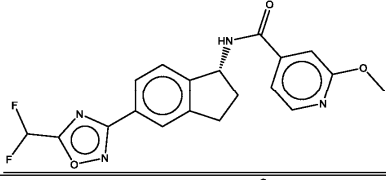
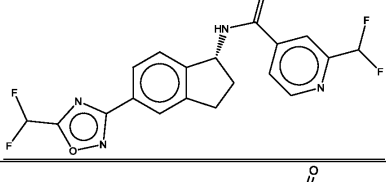
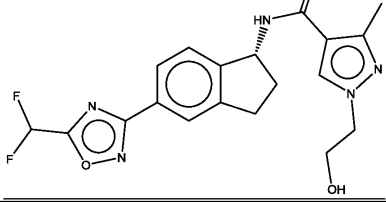
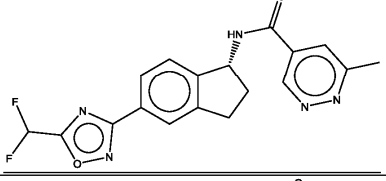
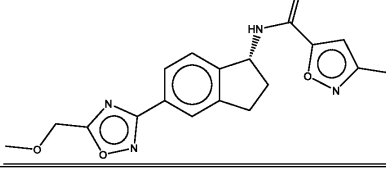
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>647</u> |    |
| <u>650</u> |    |
| <u>651</u> |    |
| <u>652</u> |    |
| <u>653</u> |   |
| <u>655</u> |  |
| <u>656</u> |  |

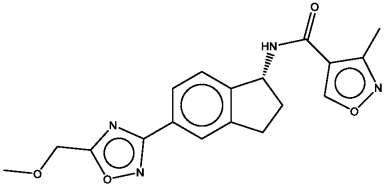
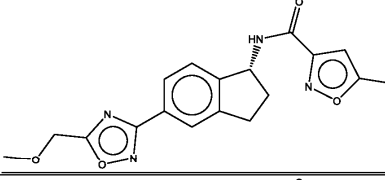
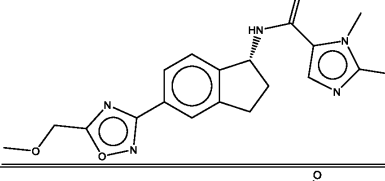
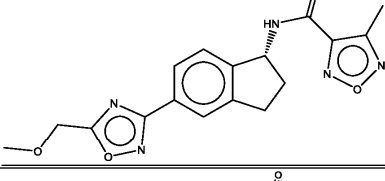
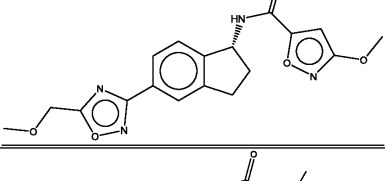
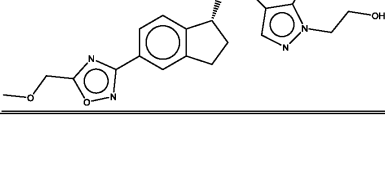
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>659</u> |    |
| <u>660</u> |    |
| <u>661</u> |    |
| <u>664</u> |    |
| <u>665</u> |   |
| <u>666</u> |  |
| <u>667</u> |  |

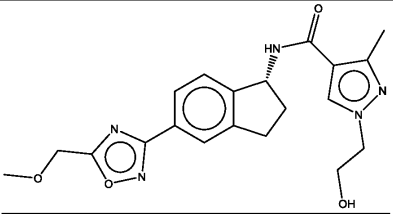
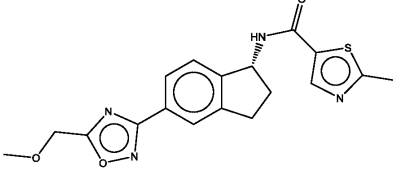
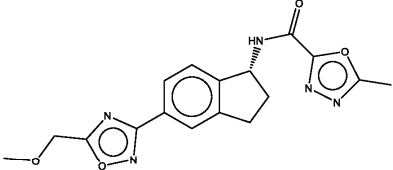
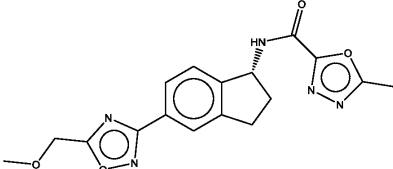
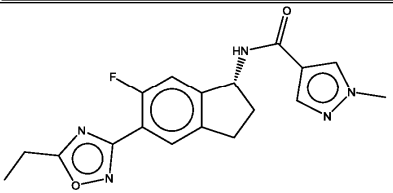
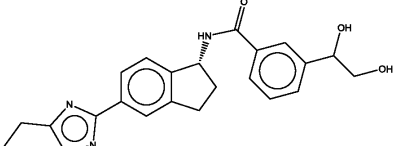
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>668</u> |    |
| <u>669</u> |    |
| <u>672</u> |    |
| <u>673</u> |    |
| <u>674</u> |   |
| <u>675</u> |  |
| <u>676</u> |  |

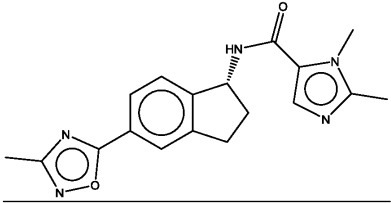
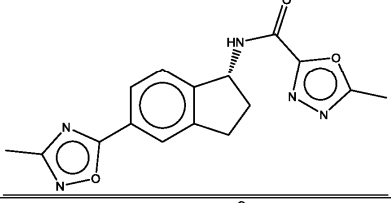
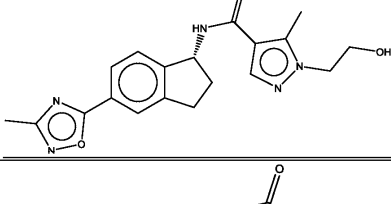
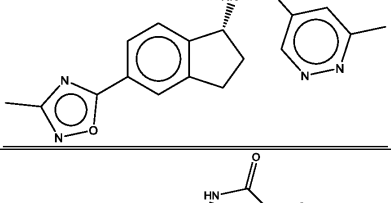
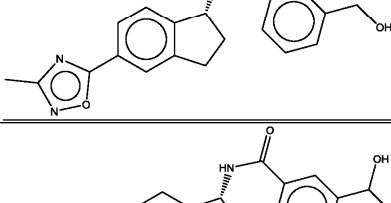
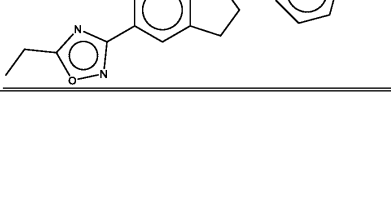
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>677</u> |    |
| <u>678</u> |    |
| <u>679</u> |    |
| <u>680</u> |    |
| <u>681</u> |   |
| <u>682</u> |  |

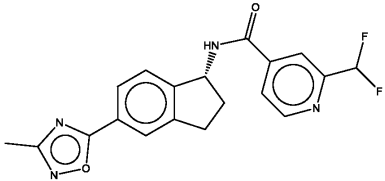
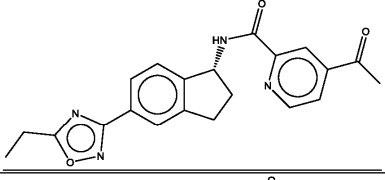
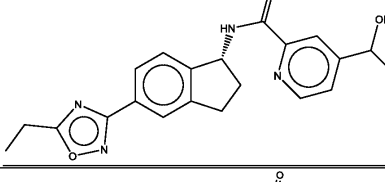
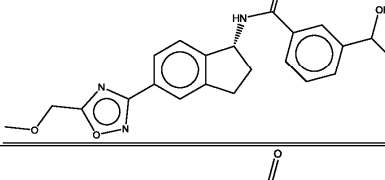
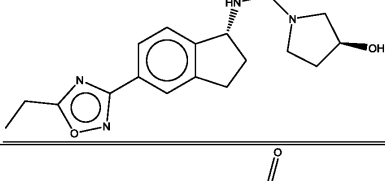
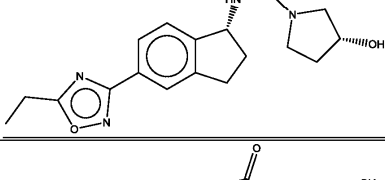
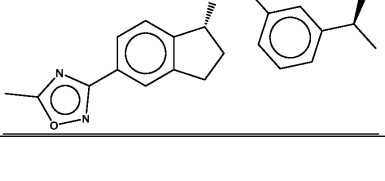


|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>683</u> |    |
| <u>684</u> |    |
| <u>685</u> |    |
| <u>686</u> |    |
| <u>687</u> |   |
| <u>688</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>689</u> |    |
| <u>690</u> |    |
| <u>691</u> |    |
| <u>692</u> |    |
| <u>693</u> |   |
| <u>694</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>695</u> |    |
| <u>696</u> |    |
| <u>697</u> |    |
| <u>698</u> |    |
| <u>699</u> |   |
| <u>700</u> |  |

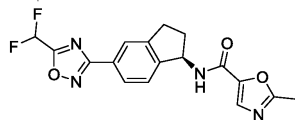
|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>702</u> |    |
| <u>703</u> |    |
| <u>704</u> |    |
| <u>705</u> |   |
| <u>706</u> |  |
| <u>715</u> |  |

|            |                                                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>716</u> |    |
| <u>720</u> |    |
| <u>721</u> |    |
| <u>722</u> |    |
| <u>723</u> |   |
| <u>724</u> |  |
| <u>725</u> |  |

|     |  |
|-----|--|
| 726 |  |
| 727 |  |
| 728 |  |
| 729 |  |
| 730 |  |
| 731 |  |
| 732 |  |
| 733 |  |

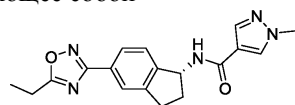
или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п.1, представляющее собой



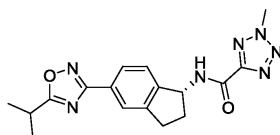
или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Соединение по п.1, представляющее собой



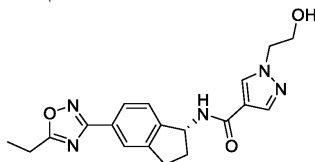
или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Соединение по п.1, представляющее собой



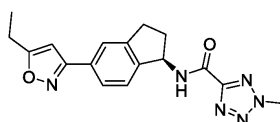
или его фармацевтически приемлемую соль.

32. Соединение по п.1, представляющее собой



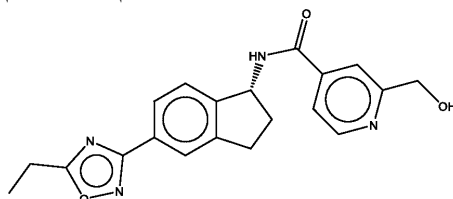
или его фармацевтически приемлемую соль.

33. Соединение по п.1, представляющее собой



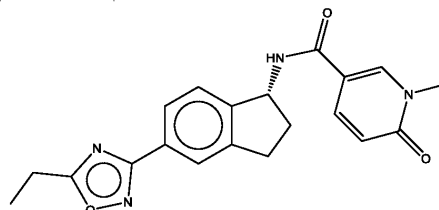
или его фармацевтически приемлемую соль.

34. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

35. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому одному из пп.1-35 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

37. Способ лечения заболевания сердца у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому одному из пп.1-35, или его фармацевтически приемлемой соли, где заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM - англ.: hypertrophic cardiomyopathy) или сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF - "heart failure with preserved ejection fraction").

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что заболевание сердца представляет собой гипертрофическую кардиомиопатию (HCM).

39. Способ по п.38, отличающийся тем, что HCM является обструктивной, или необструктивной, или связана с мутацией в генах саркомерных и/или несаркомерных белков.

40. Способ по п.37, отличающийся тем, что заболевание сердца представляет собой сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF).

41. Способ ингибирования сердечного саркомера, включающий приведение в контакт сердечного саркомера с соединением по любому одному из пп.1-35 или его фармацевтически приемлемой солью.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2