

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292540 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.16(22) Дата подачи заявки
2021.03.18

(51) Int.Cl. C07C 255/52 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01) C07D 241/12 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01) C07D 241/20 (2006.01)
C07D 209/34 (2006.01) C07D 249/06 (2006.01)
C07D 213/26 (2006.01) C07D 249/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 263/32 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01) C07D 263/56 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01) C07D 265/36 (2006.01)
C07D 213/64 (2006.01) C07D 277/24 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01) C07D 277/40 (2006.01)
C07D 213/73 (2006.01) C07D 277/56 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01) C07D 277/62 (2006.01)
C07D 213/84 (2006.01) C07D 307/83 (2006.01)
C07D 215/18 (2006.01) C07D 307/88 (2006.01)
C07D 215/36 (2006.01) C07D 311/58 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
C07D 217/02 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 237/20 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
C07D 239/28 (2006.01)

(54) ТЕТРАЛИНОВЫЕ И ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HIF-2α

(31) 62/991,952; 63/120,875

(32) 2020.03.19; 2020.12.03

(33) US

(86) PCT/US2021/022912

(87) WO 2021/188769 2021.09.23

(71) Заявитель:

АРКУС БИОСАЙЕНСИС, ИНК. (US)

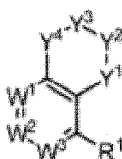
(72) Изобретатель:

Битти Джозел Уорли, Дрю Сэмюэл
Лоури, Эпплин Мэттью, Фурнье
Джереми Томас Андре, Гал Балинт,
Гуней Тезджан, Хэлсиг Карл Т.,
Хардман Клейтон, Джейкоб Стивен
Дональд, Джеффри Дженна Лей,
Калисяк Ярослав, Лоусон Кеннет
Виктор, Лелети Манмохан Редди,
Линдси Эрик Аллен, Маилян Артур
Каренович, Мандал Дебашис, Мата
Гийом, Мун Хёнён, Пауэрс Джей
Патрик, Розен Брэндон Рейд, Су
Юнли, Тран Ан Ту, Ван Чжан, Янь
Сюзлэй, Юй Кай (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении описаны соединения, которые ингибируют HIF-2α, и композиции, содержащие соединение(ия), и способы синтеза соединений. Также описано применение указанных соединений и композиций для лечения широкого спектра заболеваний, нарушений и состояний, включая нарушения, связанные с раком и иммунной системой, которые опосредованы, по меньшей мере частично HIF-2α.



(I)

A1

202292540

202292540

A1

ТЕТРАЛИНОВЫЕ И ТЕТРАГИДРОХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HIF-2-АЛЬФА

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительных заявок
5 на патент США №62/991952, поданной 19 марта 2020 года, и 63/120875, поданной 3 декабря
2020 года, содержание каждой из которых включено в настоящий документ во всей полноте
для всех целей.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Факторы транскрипции, индуцируемые гипоксией (HIF), играют ключевую роль в
10 клеточном ответе в условиях низкой доступности кислорода. [Immunity. 16 октября
2014 года; 41(4): 518–528.] HIF представляют собой гетеродимерные факторы
транскрипции, состоящие из общей конститутивной субъединицы, называемой ядерным
транслокатором рецептора ароматических углеводородов (ARNT, или HIF-β), и одной из
трех субъединиц HIF-α. [J. Med. Chem. 2015, 58, 5930–5941.] В нормальных условиях α-
15 субъединицы гидроксилируются по консервативным остаткам пролина пролил-4-
гидроксилазами (PHD), после чего они направляются для разрушения под действием
комплекса белок фон Хиппеля-Линдау (pVHL) – убиквитин-Е3-лигаза. [Cancer Res 2006;
66(12): 6264-70] Тем не менее, в гипоксических условиях HIF-α накапливаются и попадают
в ядро, активируя экспрессию генов, которые регулируют метаболизм, ангиогенез,
20 пролиферацию и выживаемость клеток, уклонение от иммунитета и воспалительный ответ.
[J. Med. Chem. 2018, 61, 9691-9721.]

[0003] Среди трех различных изоформ α-субъединиц, HIF-1α, HIF-2α и хуже изученной
HIF-3α, повышенную экспрессию HIF-1α и HIF-2α связывают с плохим клиническим
исходом у пациентов с разными раковыми заболеваниями. В частности, было обнаружено,
25 что HIF-2α является маркером неблагоприятного прогноза при глиобластоме,
нейробластоме, плоскоклеточной карциноме головы и шеи и немелкоклеточном раке
легкого. Гипоксия также распространена при множестве острых и хронических

воспалительных нарушений, таких как воспалительное заболевание кишечника и ревматоидный артрит. [J. Clin Invest. 2016;126(10):3661-3671.]

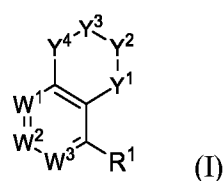
[0004] С учетом значительной вовлеченности HIF-2 α при раке, воспалении и других нарушениях в данной области техники существует потребность в ингибиторах HIF-2 α .

- 5 Настоящее изобретение направлено на удовлетворение указанной потребности, а также обеспечивает соответствующие преимущества.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0005] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют активность семейства факторов транскрипции, индуцируемых гипоксией (HIF), в частности, HIF-2 α . Соединения представлены формулой (I):

10



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где W¹, W², W³, Y¹, Y², Y³, Y⁴ и R¹ имеют значения, определенные далее в настоящем документе.

- 15 [0006] Согласно родственному аспекту в настоящем документе предложены способы лечения заболевания или нарушения, опосредованного HIF-2 α , у субъекта (например, у человека), включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного ингибитора HIF-2 α , описанного в настоящем документе. Заболевания и нарушения, опосредованные HIF-2 α , включают рак, воспаление, аутоиммунные
- 20 нарушения и метаболические нарушения, такие как описано далее. Другие заболевания, нарушения и состояния, которые можно лечить или предотвращать, полностью или частично, путем модуляции активности HIF-2 α , являются потенциальными показаниями для применения соединений-ингибиторов HIF-2 α , предложенных в настоящем документе.

[0007] В настоящем документе также предложено применение описанных ингибиторов HIF-2 α в комбинации с одним или более дополнительными агентами, такими как описано далее.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

- 5 [0008] Прежде чем обратиться к дальнейшему описанию настоящего изобретения, следует понимать, что изобретение не ограничено конкретными вариантами реализации, представленными в настоящем документе, а также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных вариантов реализации и не предназначена для ограничения.
- 10 [0009] Следует понимать, что если предложен диапазон значений, то каждое промежуточное значение, с точностью до десятой части от величины нижнего предела, если из контекста явным образом не следует иное, между верхним и нижним пределами указанного диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в указанном диапазоне включено в объем изобретения. Верхний и нижний пределы указанных более
- 15 мелких диапазонов могут быть независимо включены в более мелкие диапазоны, а также включены в объем изобретения за исключением любых конкретным образом исключенных пределов в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, то диапазоны, в которых исключен(-ы) один или оба из указанных включенных пределов, также включены в объем изобретения. Если отсутствуют иные определения, то все
- 20 технические и научные термины в настоящем документе имеют значение, общепринятое специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

- [0010] В настоящем документе формы единственного числа (соотв. англ. артиклям «a», «an» и «the») включают множественное число, если из контекста явным образом не следует иное. Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть составлена с
- 25 возможностью исключения какого-либо необязательного элемента. Таким образом, предполагается, что данное утверждение служит предваряющим обоснованием для использования исключающей терминологии, такой как «исключительно», «только» и т.д. в

отношении цитирования заявленных элементов, или использования «отрицательных» ограничений.

[0011] Содержание публикаций, обсуждаемых в настоящем документе, приведено исключительно на момент до даты подачи настоящей заявки. Кроме того, представленные
5 даты публикации могут отличаться от фактических дат публикации и могут требовать дополнительного подтверждения.

Определения

[0012] Если не указано иное, то предполагается, что следующие термины имеют значения, представленные далее. Другие термины определены в разных разделах
10 настоящего описания.

[0013] Термин «алкил», как таковой или в составе другого заместителя, обозначает, если не утверждается иное, линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий указанное число атомов углерода (т.е. C₁₋₈ обозначает от одного до восьми атомов углерода). Алкил может содержать любое количество атомов углерода, такое как C₁₋₂, C₁₋₃,
15 C₁₋₄, C₁₋₅, C₁₋₆, C₁₋₇, C₁₋₈, C₁₋₉, C₁₋₁₀, C₂₋₃, C₂₋₄, C₂₋₅, C₂₋₆, C₃₋₄, C₃₋₅, C₃₋₆, C₄₋₅, C₄₋₆ и C₅₋₆. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.д.

[0014] Термин «гидроксиалкил» относится к алкильной группе, содержащей указанное число атомов углерода (например, C₁₋₆ или C₁₋₈), которая замещена одной или двумя
20 гидроксигруппами (ОН).

[0015] Термин «гидроксигалогеналкил» относится к алкильной группе, содержащей указанное число атомов углерода (например, C₁₋₆ или C₁₋₈), которая замещена одной или двумя гидроксигруппами (ОН) и одним-шестью атомами галогенов (например, F, Cl).

[0016] Термин «алкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному
25 алифатическому радикалу, содержащему указанное число атомов углерода и соединяющему по меньшей мере две другие группы, т.е. к двухвалентному углеводородному радикалу. Два фрагмента, соединенные с алкиленом, могут быть

присоединены к одному атому или к разным атомам в алкиленовой группе. Например, линейный алкилен может представлять собой двухвалентный радикал $-(CH_2)_n-$, где n равен 1, 2, 3, 4, 5 или 6. Типовые алкиленовые группы включают, но не ограничиваются указанными, метилен, этилен, пропилен, изопропилен, бутилен, изобутилен, втор-бутилен, пентиле

5 пентиле и гексиле. Алкиленовые группы в некоторых вариантах реализации могут быть замещенными или незамещенными. Следует понимать, что если группа, содержащая алкилен, является необязательно замещенной, то необязательные заместители могут быть расположены при алкиленовой части указанного фрагмента.

[0017] Термин «циклоалкил», «карбоцикл» или «карбоциклическое кольцо» относится к углеводородным кольцам, содержащим указанное число атомов в кольце (например, C_{3-6} циклоалкил), которые являются полностью насыщенными или содержат не более одной двойной связи между вершинами кольца. Предполагается, что «циклоалкил» также относится к бициклическим и полициклическим углеводородным кольцам, таким как, например, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и т.д. В некоторых вариантах

10 реализации циклоалкильные структуры согласно настоящему изобретению представляют собой моноциклические C_{3-6} циклоалкильные фрагменты.

[0018] Термин «гетероциклоалкил», «гетероцикл» или «гетероциклическое кольцо» относится к циклоалкильному кольцу, содержащему указанное число вершин (или членов) кольца и от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, которые заменяют от одного до пяти атомов углерода при вершинах, и при этом атомы азота и серы

20 необязательно являются окисленными, и атом(-ы) азота необязательно является(-ются) четвертичным(-и). Гетероциклоалкил может представлять собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую систему колец и содержать одну или две двойные связи, соединяющие вершины кольца. Неограничивающие примеры гетероциклоалкильных групп включают пирролидин, имидазолидин, пиразолидин, бутиролактамы, валеролактамы, имидазолидинон, гидантоин, диоксолан, фталимид, пиперидин, 1,4-диоксан, морфолин, тиоморфолин, S-оксид тиоморфолина, S,S-оксид тиоморфолина, пиперазин, пиран, пиридон, 3-пирролин, тиопиран, пирон, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, хинуклидин и т.д. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы

25

через атом углерода или гетероатом в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероцикл представляет собой 5-6-членный гетероцикл.

5 [0019] В настоящем документе волнистая линия, «», которая пересекает простую, двойную или тройную связь в любой химической структуре, изображенной в настоящем документе, представляет собой место присоединения простой, двойной или тройной связи к остальной части молекулы. Кроме того, предполагается, что связь, направленная к центру кольца (например, фенильного кольца), указывает на присоединение к любой из доступных вершин кольца. Специалисту в данной области техники будет понятно, что показанная совокупность заместителей, присоединенных к кольцу, может занимать вершины кольца при условии образования стабильных соединений и выполнения иных условий стерической совместимости. Предполагается, что для двухвалентного компонента представленная форма включает каждую ориентацию (прямую или обращенную). Например, предполагается, что группа «-C(O)NH-» включает линкерную группу в любой ориентации: -C(O)NH- или -NHС(O)-, и аналогично, предполагается, что «-O-CH₂CH₂-» включает как 10 -O-CH₂CH₂-, так и -CH₂CH₂-O-.

20 [0020] Термины «галоген-» или «галоген», как таковые или в составе другого заместителя, обозначают, если не утверждается иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, предполагается, что термины, такие как «галогеналкил», включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, предполагается, что термин «C₁₋₄ галогеналкил» включает трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.д.

25 [0021] Термин «арил» обозначает, если не утверждается иное, полиненасыщенную, как правило, ароматическую, углеводородную группу, которая может представлять собой отдельное кольцо или совокупность колец (вплоть до трех колец), которые конденсированы или ковалентно связаны друг с другом. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, нафтил и бифенил. Также предполагается, что данный термин включает конденсированные циклоалкилфенильные и гетероциклоалкилфенильные системы колец, такие как, например, индановые, тетрагидронафталиновые, хромановые и изохромановые кольца. Место присоединения конденсированной системы колец, если она является

группой-заместителем, к остальной части молекулы может находиться при атоме углерода в ароматическом фрагменте, при атоме углерода в циклоалкильном фрагменте или при атоме в гетероциклоалкильном фрагменте.

[0022] Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат от одного до пяти гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атомы азота и серы необязательно являются окисленными, и атом(-ы) азота необязательно является(-ются) четвертичным(-и). Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пирозинил, пиримидинил, триазинил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, бензотриазинил, пуринил, бензимидазолил, бензопиразолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изобензофурил, изоиндолил, индолизинил, бензотриазинил, тиенопиридинил, тиенопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиридины, бензотиаксолил, бензофуранил, бензотиенил, индолил, хинолил, изохинолил, изотиазолил, пиразолил, индазолил, птеридинил, имидазолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пирролил, тиазолил, фурил, тиенил и т.д. Заместители гетероарильного кольца могут быть выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже.

[0023] Приведенные выше термины (например, «алкил», «арил» и «гетероарил») в некоторых вариантах реализации могут соответствовать необязательно замещенным фрагментам. Отдельные заместители для каждого типа радикала приведены ниже.

[0024] Необязательные заместители алкильных радикалов (включая группы, часто называемые алкиленом, алкенилом и алкинилом) могут представлять собой разнообразные группы, например, группы, выбранные из: галогена, $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NH-C(NH_2)=NH$, $-NR'C(NH_2)=NH$, $-NH-C(NH_2)=NR'$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NR'S(O)_2R''$, $-CN$ (циано), $-NO_2$, арила, арилокси, оксо ($=O$), циклоалкила и гетероциклоалкила, в количестве в диапазоне от нуля до $(2m'+1)$, где m' представляет собой общее число атомов углерода в указанном радикале. Каждый R' , R'' и R''' независимо относится к водороду, незамещенному C_{1-8} алкилу, незамещенному арилу, арилу,

замещенному 1-3 атомами галогенов, C₁₋₈ алкокси или C₁₋₈ тиаалкоксигруппами, или к незамещенным арил-C₁₋₄ алкильным группам. Если R' и R'' присоединены к одному атому азота, то они могут быть объединены с атомом азота с образованием 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, подразумевается, что -NR'R'' включает 1-пирролидинил и 4-морфолинил.

[0025] Необязательные заместители циклоалкильных и гетероциклоалкильных радикалов могут представлять собой разнообразные группы, например, группы, выбранные из: алкила, необязательно замещенного -C(O)OR', галогена, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -CN (циано), -NO₂, арила, арилокси и оксо (=O). Каждый R', R'' и R''' независимо относится к водороду, незамещенному C₁₋₈ алкилу, незамещенному арилу, арилу, замещенному 1-3 атомами галогенов, C₁₋₈ алкокси или C₁₋₈ тиаалкоксигруппами, или к незамещенным арил-C₁₋₄ алкильным группам.

[0026] Необязательные заместители циклоалкильных и гетероциклоалкильных радикалов также могут включать олефины (=CR'R''), где каждый R' и R'' независимо относится к водороду, незамещенному C₁₋₈ алкилу, незамещенному арилу, арилу, замещенному 1-3 атомами галогенов, C₁₋₈ алкокси или C₁₋₈ тиаалкоксигруппами, или к незамещенным арил-C₁₋₄ алкильным группам. Например, олефин может представлять собой незамещенный олефин (=CH₂).

[0027] Аналогично, необязательные заместители арильных и гетероарильных групп могут быть разными и, например, выбраны из: -галогена, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'S(O)₂R'', -N₃, перфтор(C₁₋₄)алкокси и перфтор(C₁₋₄)алкила в количестве в диапазоне от нуля до общего числа свободных валентностей в ароматической системе колец; и при этом R', R'' и R''' независимо выбраны из водорода, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ галогеналкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₂₋₈ алкенила и C₂₋₈ алкинила. Другие подходящие заместители включают каждый из приведенных выше арильных заместителей,

присоединенных к атому в кольце через алкиленовую цепь, содержащую 1-6 атомов углерода.

[0028] Два заместителя при соседних атомах в арильном или гетероарильном кольце могут быть необязательно заменены на заместитель формулы $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-$ или простую связь, и q представляет собой целое число от 0 до 2. В качестве альтернативы, два заместителя при соседних атомах в арильном или гетероарильном кольце могут быть необязательно заменены на заместитель формулы $-A-(CR^fR^g)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или простую связь, r представляет собой целое число от 1 до 3, и каждый R^f и R^g независимо представляет собой H или галоген. Одна из простых связей в образованном таким образом новом кольце может быть необязательно заменена на двойную связь. В качестве альтернативы, два заместителя при соседних атомах в арильном или гетероарильном кольце могут быть необязательно заменены на заместитель формулы $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$, где s и t независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, и X представляет собой $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместитель R' в $-NR'-$ и $-S(O)_2NR'-$ выбран из водорода или незамещенного C_{1-6} алкила.

[0029] В настоящем документе подразумевается, что термин «гетероатом» включает кислород (O), азот (N), серу (S) и кремний (Si).

[0030] Подразумевается, что термин «фармацевтически приемлемые соли» включает соли активных соединений, которые получают с использованием относительно нетоксичных кислот или оснований в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно кислые функциональные группы, то могут быть получены соли присоединения основания путем приведения нейтральной формы указанных соединений в контакт с достаточным количеством желаемого основания, как в массе, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры солей, полученных с использованием фармацевтически приемлемых неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа (III), железа (II), лития, магния, марганца (IV), марганца (II), калия, натрия, цинка и т.д. Соли, полученные с

использованием фармацевтически приемлемых органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, включая замещенные амины, циклические амины, встречающиеся в природе амины и т.д., таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, 5 этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и т.д. Если соединения согласно настоящему изобретению содержат относительно основные функциональные группы, то могут быть 10 получены соли присоединения кислоты путем приведения нейтральной формы указанных соединений в контакт с достаточным количеством желаемой кислоты, как в массе, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают соли, полученные с использованием неорганических кислот, таких как хлороводородная, бромоводородная, азотная, угольная, гидрокарбонат, 15 фосфорная, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серная, гидросульфат, йодоводородная или фосфорная кислота и т.д., а также соли, полученные с использованием относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропановая, изомасляная, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, лимонная, винная, метансульфокислота 20 и т.д. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т.д., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.д. (см., например, Berge, S.M., et al, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Некоторые конкретные соединения согласно настоящему изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать 25 соединения в соли присоединения как основания, так и кислоты.

[0031] Нейтральные формы соединений могут быть получены вновь путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционными способами. Исходная форма соединения отличается от разных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных

растворителях, но по иным свойствам соли эквивалентны исходной форме соединения для задач настоящего изобретения.

5 [0032] Помимо солевых форм в настоящем изобретении предложены соединения, которые присутствуют в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой соединения, которые легко претерпевают химические изменения в физиологических условиях с получением соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими способами в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения согласно
10 настоящему изобретению при размещении в резервуар на основе чрескожного пластыря совместно с подходящим ферментом или химическим реагентом.

[0033] Конкретные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, предполагается, что сольватированные формы
15 эквивалентны несольватированным формам и включены в объем настоящего изобретения. Конкретные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом, предполагается, что все физические формы являются эквивалентными для применений, предусмотренных в настоящем изобретении, и включены в объем настоящего изобретения.

20 [0034] Конкретные соединения согласно настоящему изобретению могут присутствовать в конкретных условиях в виде полиморфов. Полиморфизм относится к способности твердого материала существовать более чем в одной кристаллической структурной форме или фазе, при этом молекулы в кристаллической решетке имеют разное расположение или конформацию. Если различия указанного типа возникают в результате упаковки, то данный
25 полиморфизм называют «упаковочным», а если они возникают в результате различий в конформации, то полиморфизм называют «конформационным». Разные полиморфы одного соединения часто проявляют разные физические свойства, включая свойства упаковки, спектроскопические свойства, термодинамические свойства, растворимость и температуру

плавления; кинетические свойства, такие как скорость растворения и стабильность; и механические свойства, такие как твердость и прочность на растяжение.

[0035] Полиморфы могут быть отнесены к одному из двух типов в зависимости от их стабильности в разных диапазонах температуры и давления. В монотропной системе стабилен только один полиморф (т.е. монотроп), который характеризуется более низким уровнем свободной энергии и растворимостью при всех температурах и давлении ниже температуры плавления. В энантиотропной системе один полиморф стабилен при определенной температуре и давлении, при этом другой(-ие) полиморф(-ы) стабилен(-льны) при других температурах и давлении.

[0036] Конкретные соединения согласно настоящему изобретению содержат асимметрические атомы углерода (оптические центры) или двойные связи; предполагают, что все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и отдельные изомеры (например, разделенные энантиомеры) включены в объем настоящего изобретения.

[0037] Соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать отличающиеся от встречающихся в природе количества атомных изотопов одного или более атомов, составляющих указанные соединения. Отличные от встречающихся в природе количества изотопа могут быть определены как количества в диапазоне от количества, присутствующего в природе, до количества, составляющего 100% рассматриваемых атомов. Например, соединения могут содержать радиоактивные изотопы, такие как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерий (^2H) или углерод-13 (^{13}C). Указанные изотопные варианты могут обеспечивать возможность дополнительных применений, помимо тех, что описаны в других разделах настоящей заявки. Например, изотопные варианты соединений согласно изобретению могут иметь дополнительные применения, включая, но не ограничиваются указанными, применение в качестве диагностических и/или визуализирующих реагентов или в качестве цитотоксических/радиотоксических терапевтических агентов. Кроме того, изотопные варианты соединений согласно изобретению могут иметь измененные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, которые могут

способствовать повышению безопасности, переносимости или эффективности во время лечения. Предполагается, что все изотопные варианты соединений согласно настоящему изобретению, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

5 [0038] Термины «пациент» или «субъект» используют взаимозаменяемо для описания человека или животного, отличного от человека (например, млекопитающего).

[0039] Термины «введение», «вводить» и т.д., если их упоминают в отношении, например, субъекта, клетки, ткани, органа или биологической жидкости, относятся к приведению, например, ингибитора HIF-2 α , содержащей его фармацевтической
10 композиции или диагностического агента, в контакт с субъектом, клеткой, тканью, органом или биологической жидкостью. В контексте клетки введение включает приведение реагента в контакт (например, *in vitro* или *ex vivo*) с клеткой, а также приведение реагента в контакт с жидкостью, если при этом жидкость находится в контакте с клеткой.

[0040] Термины «лечить», «лечение», «способ лечения» и т.д. относятся к
15 последовательности действий (таких как введение ингибитора HIF-2 α или содержащей его фармацевтической композиции), начинаемой после диагностики, обнаружения и т.д. заболевания, нарушения или состояния или его симптома для устранения, снижения, подавления, ослабления или облегчения, как временного, так и постоянного, по меньшей мере одной из причин, вызывающих заболевание, нарушение или состояние, которым
20 поражен субъект, или по меньшей мере одного из симптомов, связанных с заболеванием, нарушением, состоянием, которым поражен субъект. Таким образом, лечение включает подавление (например, остановку развития или дальнейшего развития заболевания, нарушения или состояния или связанных с ним клинических симптомов) активного заболевания.

25 [0041] Термин «нуждающийся в лечении» в настоящем документе относится к решению лечащего врача или другого лица, осуществляющего уход, о том, что субъекту требуется лечение или что лечение может оказывать благоприятное действие. Указанное решение

выносятся на основании ряда факторов, которые входят в рамки компетенции лечащего врача или лица, осуществляющего уход.

- 5 [0042] Термины «предотвращать», «предотвращение», «способ предотвращения» и т.д. относятся к последовательности действий (таких как введение ингибитора HIF-2 α или содержащей его фармацевтической композиции), начинаемой (например, до появления заболевания, нарушения, состояния или его симптома) для предотвращения, подавления, ингибирования или снижения, как временного, так и постоянного, риска развития заболевания, нарушения, состояния и т.д. у субъекта (при определении, например, по отсутствию клинических симптомов) или задержки его появления, в общем случае, в
- 10 контексте предрасположенности субъекта к развитию конкретного заболевания, нарушения или состояния. В конкретных случаях указанные термины также относятся к замедлению прогрессирования заболевания, нарушения или состояния или подавлению их прогрессирования до наносящего вред здоровью или нежелательного по иным причинам состояния.
- 15 [0043] Термин «нуждающийся в предотвращении» в настоящем документе относится к решению лечащего врача или другого лица, осуществляющего уход, о том, что субъекту требуется профилактический уход или что профилактический уход может оказывать благоприятное действие. Указанное решение выносится на основании ряда факторов, которые входят в рамки компетенции лечащего врача или лица, осуществляющего уход.
- 20 [0044] Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к введению агента субъекту, как отдельно, так и в составе фармацевтической композиции, а также как в одной дозе, так и в качестве одной из последовательности доз, в количестве, которое может обеспечивать любое поддающееся обнаружению положительное воздействие на любой симптом, аспект или характеристику заболевания, нарушения или состояния, при введении
- 25 субъекту. Терапевтически эффективное количество может быть установлено путем измерения соответствующих физиологических эффектов и может быть скорректировано в зависимости от режима введения и диагностического анализа состояния субъекта и т.д. Например, измеренный уровень ингибитора HIF-2 α (или, например, его метаболита) в

сыворотке в конкретный момент времени после введения может указывать на возможное применение терапевтически эффективного количества.

[0045] Фраза «в количестве, достаточном для осуществления изменения» означает, что имеются поддающиеся измерению различия между уровнем показателя, измеренным до (например, на исходном уровне) и после проведения конкретной терапии. Показатели включают любой объективный параметр (например, концентрацию в сыворотке) или субъективный параметр (например, хорошее самочувствие субъекта).

[0046] Термин «небольшие молекулы» относится к химическим соединениям, молекулярная масса которых составляет менее чем примерно 10 кДа, менее чем примерно 2 кДа или менее чем примерно 1 кДа. Небольшие молекулы включают, но не ограничиваются указанными, неорганические молекулы, органические молекулы, органические молекулы, содержащие неорганический компонент, молекулы, содержащие радиоактивный атом, и синтетические молекулы. В контексте терапии небольшая молекула может легче проникать в клетки, в меньшей степени подвержена разрушению и с меньшей вероятностью вызывает иммунный ответ по сравнению с крупными молекулами.

[0047] Термины «ингибиторы» и «антагонисты» или «активаторы» и «агонисты» относятся к молекулам, имеющим ингибирующее или активирующее действие, соответственно, например, в отношении активации, например, лиганда, рецептора, кофактора, гена, клетки, ткани или органа. Ингибиторы представляют собой молекулы, которые снижают, блокируют, предотвращают, задерживают активацию, инактивируют, десенсибилизируют или понижают регуляцию, например, гена, белка, лиганда, рецептора или клетки. Активаторы представляют собой молекулы, которые повышают, активируют, облегчают, усиливают активацию, сенсibiliзируют или повышают регуляцию, например, гена, белка, лиганда, рецептора или клетки. Ингибитор также может быть определен как молекула, которая снижает, блокирует или инактивирует конститутивную активность. «Агонист» представляет собой молекулу, которая взаимодействует с мишенью, вызывая усиление активации мишени или способствуя ему. «Антагонист» представляет собой молекулу, обладающей действием(-ями), противоположным(-и) агонисту. Антагонист предотвращает, снижает, ингибирует или нейтрализует активность агониста, и антагонист

также может предотвращать, ингибировать или снижать конститутивную активность мишени, например, рецептора-мишени, даже в отсутствие подтвержденного агониста.

[0048] Термины «модулировать», «модуляция» и т.д. относятся к способности молекулы (например, активатора или ингибитора) повышать или снижать функцию или активность

5 HIF-2 α , как напрямую, так и опосредованно. Модулятор может действовать отдельно, или он может использовать кофактор, например, белок, ион металла или небольшую молекулу. Примеры модуляторов включают низкомолекулярные соединения и другие биоорганические молекулы.

[0049] «Активность» молекулы может описывать или относиться к связыванию молекулы

10 с лигандом или рецептором; к каталитической активности; к способности стимулировать экспрессию гена или передачу сигнала, дифференцировку или созревание клеток; к антигенной активности; к модуляции активности других молекул; и т.д. Термин «пролиферативная активность» включает активность, которая способствует, которая необходима для или которая специфически связана, например, с нормальным делением
15 клеток, а также раком, опухолями, дисплазией, трансформацией клеток, метастазами и ангиогенезом.

[0050] В настоящем документе «сравнимый», «сравнимая активность», «активность, сравнимая с», «сравнимый эффект», «эффект, сравнимый с» и т.д. представляют собой относительные термины, которые можно рассматривать количественно и/или качественно.

20 Значение указанных терминов часто зависит от контекста, в котором их используют. Например, два агента, оба из которых активируют рецептор, могут считаться имеющими сравнимый эффект с точки зрения качественной оценки, но те же два агента могут считаться не имеющими сравнимого действия при количественной оценке, если один из агентов может обеспечивать лишь 20% от активности другого агента при определении в принятом
25 в данной области техники исследовании (например, в исследовании зависимости доза-ответ) или в принятой в данной области техники животной модели. При сравнении одного результата с другим результатом (например, одного результата с эталонным стандартом) «сравнимый» часто (хотя и не всегда) означает, что один результат отклоняется от эталонного стандарта менее чем на 35%, менее чем на 30%, менее чем на 25%, менее чем

на 20%, менее чем на 15%, менее чем на 10%, менее чем на 7%, менее чем на 5%, менее чем на 4%, менее чем на 3%, менее чем на 2% или менее чем на 1%. В конкретных вариантах реализации один результат сравним с эталонным стандартом, если он отклоняется менее чем на 15%, менее чем на 10% или менее чем на 5% от эталонного стандарта. В качестве

5 примера, но не ограничения, активность или эффект могут относиться к эффективности, стабильности, растворимости или иммуногенности.

[0051] «По существу чистый» указывает на то, что компонент составляет более чем примерно 50% от общего количества композиции и, как правило, более чем примерно 60% от общего количества полипептида. Чаще «по существу чистый» относится к композициям,

10 в которых компонент, представляющий интерес, составляет по меньшей мере 75%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90% или более от общего количества композиции. В некоторых случаях полипептид может составлять более чем примерно 90% или более чем примерно 95% от общего количества композиции.

[0052] Соединения, которые являются селективными, могут особенно подходить для

15 лечения конкретных нарушений или могут с низкой вероятностью приводить к появлению нежелательных побочных эффектов. В одном из вариантов реализации соединения согласно настоящему изобретению являются селективными, не воздействуя на другие изоформы HIF. В другом варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению являются селективными, не воздействуя на другие киназы и мишени в

20 сигнальном пути HIF. Конкретные примеры включают HIF-1 α и фермент цитохром P450. Селективность может быть определена, например, путем сравнения ингибирующего действия соединения, такого как описано в настоящем документе, в отношении HIF-2 α с ингибирующим действием соединения, такого как описано в настоящем документе, в отношении другого белка. В одном из вариантов реализации селективное ингибирование

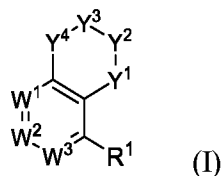
25 HIF-2 α превышает по меньшей мере в 1000 раз, 500 раз или 100 раз, или 20 раз ингибирование другого белка или изоформы.

[0053] Соединения, предложенные в настоящем документе, могут иметь предпочтительные профили фармакокинетики, включая например, стабильность в гепатоцитах, клиренс и ингибирование CYP.

[0054] Термин «ответ», например, в клетке, ткани, органе или организме, включает изменение биохимической или физиологической характеристики, например, концентрации, плотности, адгезии или миграции в биологической ячейке, уровне экспрессии гена или состоянии дифференцировки, при этом изменение коррелирует с активацией, стимуляцией или лечением, или с внутренними механизмами, такими как генетическое программирование. В определенных контекстах термины «активация», «стимуляция» и т.д. относятся к активации клеток, регулируемой внутренними механизмами, а также внешними или окружающими факторами; при этом термины «ингибирование», «понижающая регуляция» и т.д. относятся к противоположным эффектам.

10 Соединения согласно изобретению

[0055] Согласно одному конкретному аспекту в настоящем документе предложены соединения, имеющие формулу (I):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты или сольваты, где:

- 15 каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , CR^6R^7 , NR^7 , O, SO_2 и связи; и один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой CR^6R^7 или NR^7 ; и не более чем один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

каждый W^1 , W^2 и W^3 независимо выбран из группы, состоящей из CR^5 и N;

- 20 R^1 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, CN, NO_2 , $-NR^aR^b$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксипалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

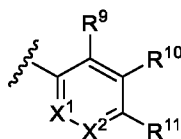
каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-NR^aR^b$;

5 каждый R^4 независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C(O)R^a$,

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-NR^aR^b$;

10 R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, OH, F и CN;

R^7 представляет собой группу, имеющую формулу:



где:

X^1 представляет собой N или CR^{8a} ;

15 X^2 представляет собой N или CR^{8b} ;

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$;

20 R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)NR^cR^b, -S(O)₂NR^cR^b, -S(O)(=NH)R^c, -S(O)₂R^c и 5- или 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; при этом гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещено одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила и C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила;

или R^9 и R^{10} объединены с образованием 5-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более, например, 1, 2, 3 или 4, заместителями, независимо выбранными из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} , при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

или R^{10} и R^{11} объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более, например, 1, 2, 3 или 4, заместителями, независимо выбранными из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} , при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила и -NR^aR^b; или два фрагмента R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкокси и C_{1-8} гидроксиалкила, и

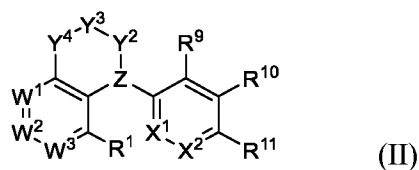
R^c , если он присутствует, выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкокси, C_{1-8} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, при этом каждое гетероциклоалкильное или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S,

при условии, что при объединении с группами, к которым присоединены R^a , R^b и R^c , N-оксидные и пероксидные линкерные группы не образуются.

10 [0056] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой соединение, в котором каждый из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой CR^2R^3 .

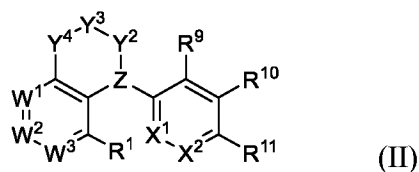
[0057] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват представляет собой соединение, в 15 котором каждый из Y^2 и Y^3 представляет собой CR^2R^3 , и Y^4 представляет собой связь.

[0058] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (II):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, 20 где Z представляет собой N или CR^6 , и остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I).

[0059] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват имеет формулу (II):



где

Z представляет собой N или CR⁶;

каждый Y², Y³ и Y⁴ независимо выбран из группы, состоящей из CR²R³, NR⁴, O, SO₂ и связи;

5 и не более чем один из Y², Y³ и Y⁴ представляет собой связь;

каждый W¹, W² и W³ независимо выбран из группы, состоящей из CR⁵ и N;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, CN, NO₂, -NR^aR^b, C₁₋₄ алкила,

C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ гидроксиполкила, C₁₋₄

алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -S(O)₂R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)(=NH)R^a и

10 -S(O)₂NR^aR^b;

каждый R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, OH, C₁₋₆

алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиполкила,

C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -S(O)₂R^a, -CO₂R^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b,

-S(O)₂NR^aR^b, -S(O)(=NH)R^a и -NR^aR^b;

15 каждый R⁴ независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила и -C(O)R^a,

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила,

C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиполкила, C₁₋₄

алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -S(O)₂R^a, -CO₂R^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b,

-S(O)₂NR^aR^b, -S(O)(=NH)R^a и -NR^aR^b;

20 X¹ представляет собой N или CR^{8a};

X² представляет собой N или CR^{8b};

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NH_2 , NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$;

5 R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$;

10 R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-NR^cR^b$, $-C(O)NR^cR^b$, $-C(O)OH$, $-S(O)_2NR^cR^b$, $-S(O)(=NH)R^c$, $-S(O)_2R^c$, фенила, 5-6-членного гетероциклического или 5-10-членного гетероарильного кольца, при этом гетероциклическое и гетероарильное кольца содержат 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; причем фенил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; и фенил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещен(-о) одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $S(O)_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила и C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила; при этом необязательно два члена, присоединенные к одному атому углерода в гетероциклическом кольце, объединены с образованием $=CH_2$ или оксогруппы ($=O$);

15

20

или R^9 и R^{10} объединены с образованием 5-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} , при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

25

или R^{10} и R^{11} объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} , при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо
5 содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$; или два фрагмента R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} при одном атоме углерода объединены
10 с образованием оксогруппы;

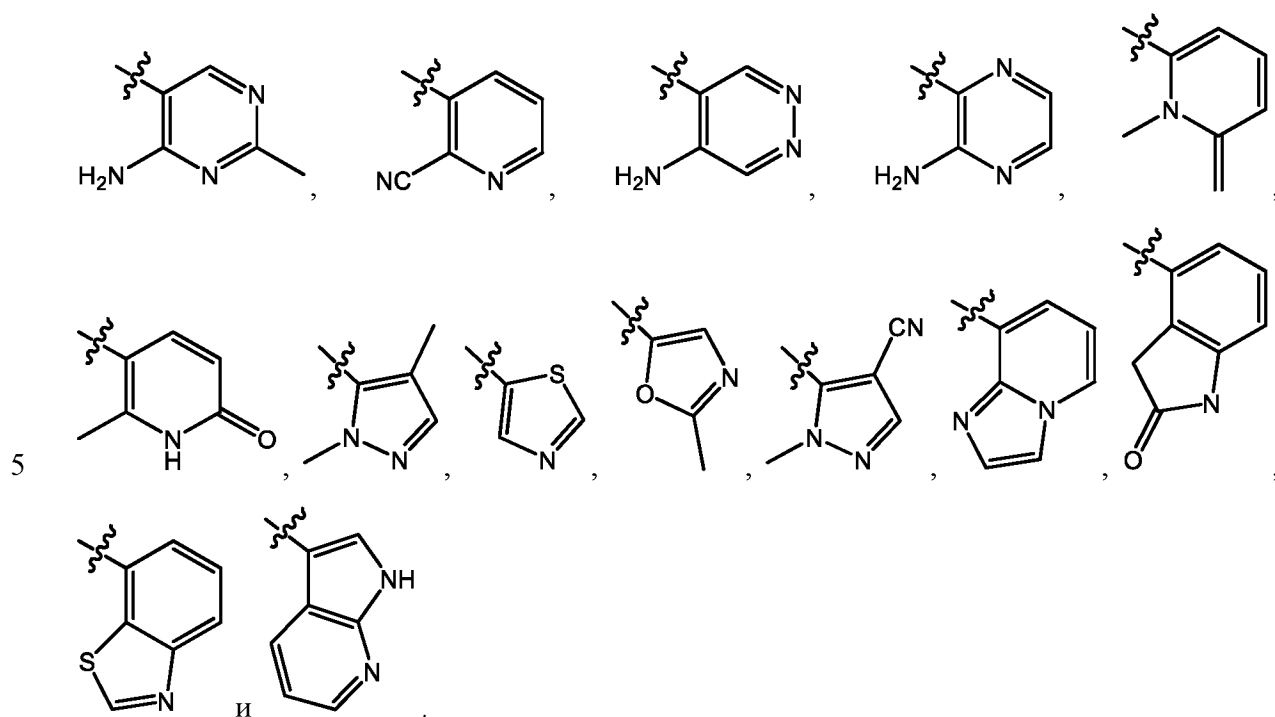
каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкокси и C_{1-8} гидроксиалкила, и

R^c , если он присутствует, выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкокси, C_{1-8} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, при этом каждое гетероциклоалкильное или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S.

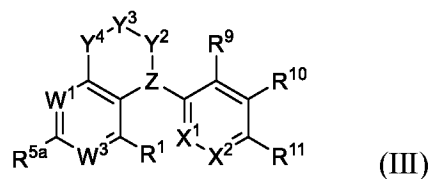
[0060] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором Y^2 представляет собой CR^2R^3 , где каждый R^2 и R^3 представляет собой H; и каждый Y^3 и Y^4 представляет собой CR^2R^3 , при этом каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H и F.

[0061] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором R^{11} представляет собой SO_2R^c . В некоторых вариантах реализации R^c представляет собой C_{1-8} алкил или C_{1-8} галогеналкил.

[0062] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (II) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором R¹¹ выбран из группы, состоящей из:



[0063] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (III):



- 10 или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения,
- каждый Y², Y³ и Y⁴ независимо выбран из группы, состоящей из CR²R³, NR⁴, SO₂, O и связи;
- и не более чем один из Y², Y³ и Y⁴ представляет собой связь;
- каждый W¹ и W³ независимо выбран из CH и N;

Z представляет собой N или CR⁶;

R¹ выбран из группы, состоящей из галогена и CN;

каждый R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, OH, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₃ гидроксипалкила,
5 C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -S(O)₂R^a, -CO₂R^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b,
-S(O)₂NR^aR^b, -S(O)(=NH)R^a и -NR^aR^b;

каждый R⁴ независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₃₋₆ циклоалкила и -C(O)R^a;

R^{5a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и CN;

R⁶ представляет собой H;

10 X¹ представляет собой N или CR^{8a};

X² представляет собой N или CR^{8b};

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NH₂, NO₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксипалкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -C(O)NR^aR^b,
15 -S(O)₂NR^aR^b и -S(O)₂R^a;

R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₃ гидроксипалкила, C₁₋₃ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)R^a,
-C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b и -S(O)₂R^a;

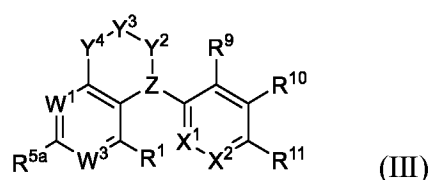
20 R¹¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксипалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)NR^cR^b,
-C(O)OH, -S(O)₂NR^cR^b, -S(O)(=NH)R^c, -S(O)₂R^c, фенила и 5- или 6-членного гетероциклического или 5-10-членного гетероарильного кольца, при этом
25 гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома в

- качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; причем фенил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; и фенил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещен(-о) одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, NH₂, C(O)NH₂, S(O)₂CH₃, -CH₂NH₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₃ гидроксиалкила, C₁₋₃ гидроксигалогеналкила и C₁₋₃ алкокси-C₁₋₄ алкила; при этом необязательно два члена, присоединенные к одному атому углерода в гетероциклическом кольце, объединены с образованием =CH₂ или оксогруппы (=O);
- или R⁹ и R¹⁰ объединены с образованием 5-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹, при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;
- или R¹⁰ и R¹¹ объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹, при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;
- каждый из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила и -NR^aR^b; или два фрагмента R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} гидроксипалкила; и

R^c , если он присутствует, выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкокси, C_{1-8} гидроксипалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, при этом каждое гетероциклоалкильное или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S.

[0064] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (III):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения,

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 , O и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

каждый W^1 и W^3 независимо выбран из CH и N;

Z представляет собой N или CR^6 ;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена и CN;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} гидроксипалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-NR^aR^b$;

каждый R^4 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $-C(O)R^a$;

R^{5a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и CN;

R^6 представляет собой H;

X^1 представляет собой N или CR^{8a} ;

X^2 представляет собой N или CR^{8b} ;

5 R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$;

10 R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$;

15 R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^cR^b$, $-S(O)_2NR^cR^b$, $-S(O)(=NH)R^c$, $-S(O)_2R^c$ и 5- или 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; при этом гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещено одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-3} гидроксигалогеналкила и C_{1-3} алкокси- C_{1-4} алкила;

20 или R^9 и R^{10} объединены с образованием 5-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} , при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

или R^{10} и R^{11} объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено $R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ и R^{19} , при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

каждый из $R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ и R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$; или два фрагмента $R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}$ и R^{19} при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} гидроксиалкила; и

R^c , если он присутствует, выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкокси, C_{1-8} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, при этом каждое гетероциклоалкильное или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S.

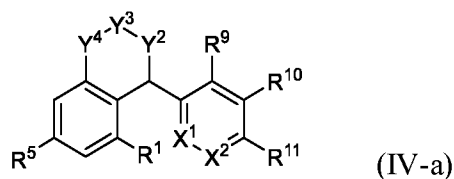
[0065] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (III) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором Y^2 представляет собой CR^2R^3 , где каждый R^2 и R^3 представляет собой H; и каждый Y^3 и Y^4 представляет собой CR^2R^3 , при этом каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H и F.

[0066] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (III) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором каждый R^{5a} представляет собой галоген, R^4 представляет собой CR^2R^3 , и R^2 и R^3 выбраны из H, F и OCH_3 .

[0067] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (III) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором R^{11}

представляет собой фенил, 5- или 6-членное гетероциклическое или 5-10-членное гетероарильное кольцо, при этом гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; причем фенил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; и фенил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещен(-о) одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, NH₂, C(O)NH₂, S(O)₂CH₃, -CH₂NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила и C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила; при этом необязательно два члена, присоединенные к одному атому углерода в гетероциклическом кольце, объединены с образованием =CH₂ или оксогруппы (=O).

[0068] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (IV-a):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

каждый Y², Y³ и Y⁴ независимо выбран из группы, состоящей из CR²R³, NR⁴, SO₂ и связи; и не более чем один из Y², Y³ и Y⁴ представляет собой связь;

R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, -S(O)₂R^a и -C(O)NR^aR^b;

каждый R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -S(O)₂R^a и -C(O)NR^aR^b;

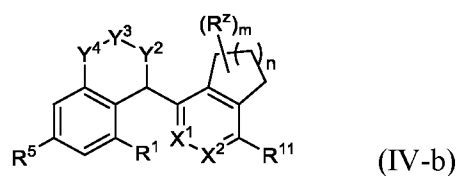
каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C(O)R^a$, и

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$,
 5 $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$,

и остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (IV-a) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

[0069] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV-a) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в
 10 котором X^1 и X^2 независимо выбраны из группы, состоящей из CH и N.

[0070] В некоторых выбранных вариантах реализации соединения формулы (I) представлено формулой (IV-b):



15 или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

индекс m равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

индекс n равен 1 или 2;

R^Z представляет собой одно или более из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} ;

20 каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксипалкила,
5 C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^4 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C(O)R^a$;

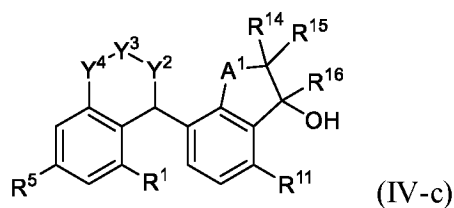
R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; и

10 каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксипалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$; или два фрагмента R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы,

15 и остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (IV-b) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

[0071] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IV-b) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в
20 котором Y^4 является членом группы, состоящей из O и NH.

[0072] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (IV-c):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

A^1 представляет собой O или CHR^{13} ;

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксипалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^cR^b$, $-S(O)_2NR^cR^b$, $-S(O)(=NH)R^c$ и $-S(O)_2R^c$;

каждый из R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксипалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$; и

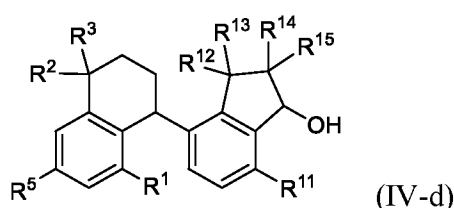
R^{16} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} фторалкила,

и остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (IV-с) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

[0073] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (IV-с) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором R^{8b} представляет собой H.

[0074] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (IV-с) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором Y^2 представляет собой CR^2R^3 , где каждый R^2 и R^3 представляет собой H; и каждый Y^3 и Y^4 представляет собой CR^2R^3 , при этом каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H и F.

- 5 [0075] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (IV-d):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

- 10 R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$;

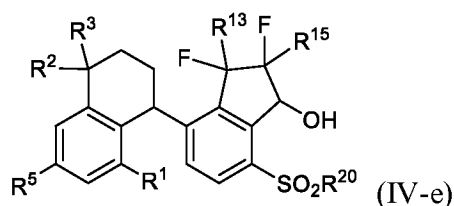
- 15 R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-6} гидроксифторалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^cR^b$, $-S(O)_2NR^cR^b$, $-S(O)(=NH)R^c$ и $-S(O)_2R^c$;

- 20 каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и $-NR^aR^b$,

и остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (IV-d) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

5 [0076] В некоторых выбранных вариантах реализации соединения формулы (I) представлено формулой (IV-e):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

10 R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-6} гидроксialкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$;

15 R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

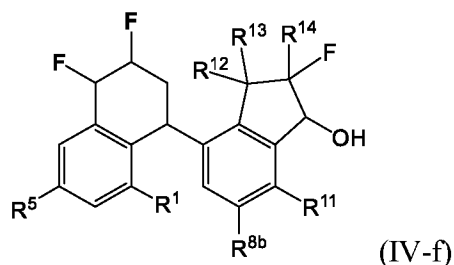
каждый из R^{13} и R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из H, F и C_{1-4} алкила; и

R^{20} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила,

и остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I).

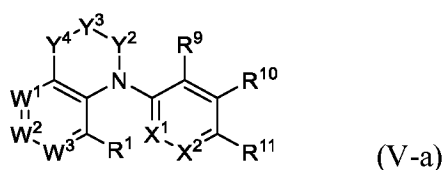
20 [0077] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (IV-e) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором R^{20} выбран из группы, состоящей из метила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

[0078] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (II) представлено формулой (IV-f):



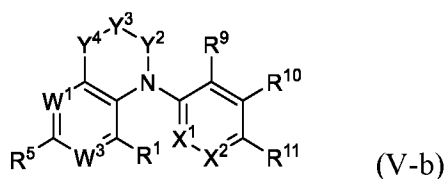
или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения,
 5 где группы имеют значения, предложенные для формулы (II). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (IV-f) R^{8b} представляет собой H.

[0079] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (V-a):



10 или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (V-a) группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

[0080] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I)
 15 представлено формулой (V-b):



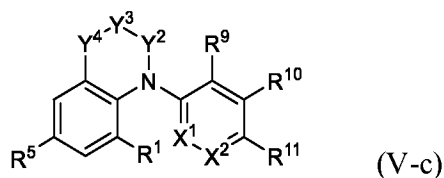
или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-NR^aR^b$; и

остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (V-b) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

- 10 [0081] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (V-b) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором каждый R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$,
15 $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$; и R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^cR^b$, $-S(O)_2NR^cR^b$ и $-S(O)_2R^c$.

- 20 [0082] В некоторых выбранных вариантах реализации соединение формулы (I) представлено формулой (V-c):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

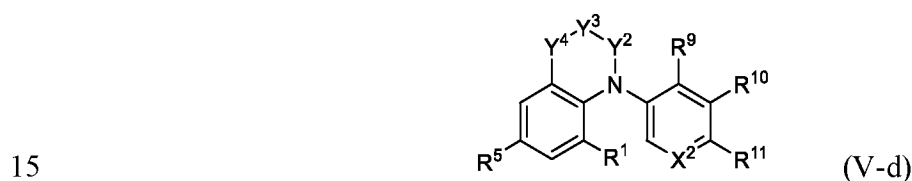
R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

- 5 каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-NR^aR^b$;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; и

- 10 остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (V-c) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

[0083] В некоторых выбранных вариантах реализации соединения формулы (I) представлено формулой (V-d):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

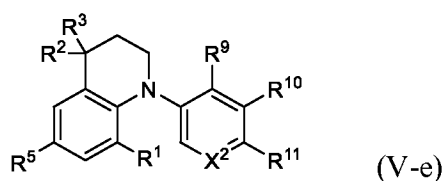
- 20 R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-NR^aR^b$; и

5 R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; и

остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (V-d) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

10 **[0084]** В некоторых выбранных вариантах реализации соединения формулы (I) представлено формулой (V-e):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

15 R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-NR^aR^b$; и

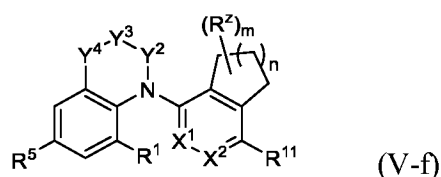
20 R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; и

остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (V-d) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

[0085] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (V-e) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором R^9 и R^{10} объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, которое необязательно замещено R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} .

[0086] В некоторых вариантах реализации соединения формулы (V-e) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксильного алкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b и -S(O)₂R^a.

[0087] В некоторых выбранных вариантах реализации соединения формулы (I) представлено формулой (V-f):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения, где

индекс m равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

индекс n равен 1 или 2;

R^Z представляет собой одно или более из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} ;

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR²R³, NR⁴, SO₂ и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, -S(O)₂R^a и -C(O)NR^aR^b;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^4 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C(O)R^a$;

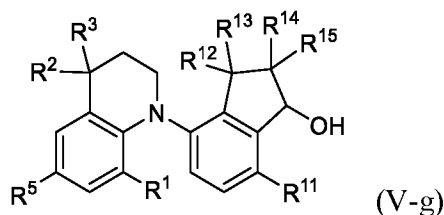
- 5 R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; и

- каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$; или два фрагмента R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы; и
- 10

остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I). В некоторых вариантах реализации в соединении формулы (V-f) остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (II).

15

[0088] В некоторых выбранных вариантах реализации соединения формулы (I) представлено формулой (V-g):



или фармацевтически приемлемой солью, гидратом или сольватом указанного соединения,

20 где

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$;

5 R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^cR^b$, $-S(O)_2NR^cR^b$, $-S(O)(=NH)R^c$ и $-S(O)_2R^c$;

10 каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и $-NR^aR^b$; и

остальные группы имеют значения, предложенные для формулы (I).

[0089] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (V-g) представляет собой соединение или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват, в котором R^{11} представляет собой фенил, 5- или 6-членное гетероциклическое или 5-10-членное гетероарильное кольцо, при этом гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; причем фенил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; и фенил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещен(-о) одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , NH_2 , $C(O)NH_2$, $S(O)_2CH_3$, $-CH_2NH_2$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила и C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила; при этом необязательно два члена, присоединенные к одному атому углерода в гетероциклическом кольце, объединены с образованием $=CH_2$ или оксогруппы ($=O$).

25 [0090] В некоторых выбранных вариантах реализации предложено любое из соединений, приведенных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

Идентификация ингибиторов HIF-2 α , обладающих желаемыми характеристиками

[0091] Настоящее изобретение частично относится к идентификации ингибиторов HIF-2 α , обладающих по меньшей мере одним(-ой) свойством или характеристикой, имеющим(-ей) терапевтическую значимость. Потенциальные ингибиторы могут быть выявлены, например, с использованием принятого(-ой) в данной области техники исследования или модели, примеры которых описаны в настоящем документе.

[0092] После идентификации потенциальные ингибиторы могут быть дополнительно оценены способами, которые предоставляют данные, касающиеся характеристик ингибиторов (например, параметры фармакокинетики, средства определения растворимости или стабильности). Сравнение потенциальных ингибиторов с эталонным стандартом (который может являться «лучшим в своем классе» из доступных в настоящее время ингибиторов) может указывать на потенциальную применимость указанных кандидатов.

Способы синтеза

Общие способы получения соединений, предложенных в формуле изобретения

[0093] Специалисту в данной области техники будет понятно, что для наиболее эффективного получения любого конкретного соединения время и порядок присоединения фрагментов и модификации функциональных групп, присутствующих в любом из фрагментов, можно варьировать при получении любого данного соединения. Для получения соединений согласно изобретению применяли разнообразные способы, некоторые из которых приведены в примерах.

Пролекарства и другие средства доставки лекарственных средств и/или продления периода полувыведения

[0094] Согласно некоторым аспектам настоящего изобретения соединения, описанные в настоящем документе, вводят в виде пролекарства.

[0095] Для продления терапевтической активности молекулы лекарственного средства могут быть сконструированы с возможностью применения носителей для их доставки. Указанные носители применяют либо для нековалентного связывания, при котором

фрагмент лекарственного средства вводят в смесь растворитель-носитель, основываясь на физико-химических принципах, либо путем прочного ковалентного присоединения реагента-носителя к одной из функциональных групп фрагмента лекарственного средства (общее описание см. в WO 2015/0202317).

- 5 [0096] Предпочтение отдается нескольким подходам нековалентного связывания. В качестве примера, но не ограничения, в определенных вариантах реализации применяют составы депо, содержащие лекарственное средство, инкапсулированное за счет нековалентных связей в полимерные носители. В указанных составах молекулу лекарственного средства объединяют с материалом-носителем и обрабатывают таким
- 10 образом, чтобы молекула лекарственного средства распределялась в массе носителя. Примеры включают микродисперсные агрегаты полимер-лекарственное средство (например, микросферы Degradex® (Phosphorex, Inc.)), которые вводят в виде суспензии для инъекций; агрегаты полимер-молекула лекарственного средства, полученные в виде гелей (например, Lupron Depot® (AbbVie Inc.)), которые вводят в виде болюса для
- 15 однократной инъекции; и липосомальные составы (например, DepoCyt® (Pacira Pharmaceuticals)), в которых носитель может представлять собой полимерную или неполимерную частицу, которая может растворять лекарственное средство. В указанных составах высвобождение молекулы лекарственного средства может происходить либо при набухании, либо при разрушении носителя. В других случаях благодаря химическому
- 20 разрушению происходит диффузия лекарственного средства в биологическую среду; указанные процессы химического разрушения могут быть основаны на автогидролизе или катализироваться ферментами. Среди прочих ограничений нековалентное инкапсулирование лекарственного средства требует предотвращения неконтролируемого высвобождения лекарственного средства, а зависимость механизма высвобождения
- 25 лекарственного средства от биodeградации может вызывать межиндивидуальную вариабельность.

[0097] В конкретных вариантах реализации молекулы лекарственного средства, включая как небольшие, так и крупные молекулы, конъюгированы с носителем посредством прочных ковалентных связей. Растворимость конкретных низкомолекулярных

терапевтических средств, обладающих низкой растворимостью в водных средах, может быть повышена путем конъюгации с гидрофильными полимерами, примеры которых описаны в других разделах в настоящем документе. Что касается высокомолекулярных белков, то увеличение периода их полувыведения может быть достигнуто, например, путем

5 ковалентной модификации пальмитоильным фрагментом с образованием прочной связи и ковалентной модификации другим белком, который имеет увеличенный период полувыведения (например, Albuferon®), с образованием прочной связи. В целом, молекулы лекарственного средства имеют пониженную биологическую активность, если лекарственное средство ковалентно конъюгировано с носителем.

- 10 [0098] В конкретных случаях ограничения, связанные как со смесями полимеров, содержащих нековалентно присоединенные молекулы лекарственного средства, так и с присоединением посредством прочных ковалентных связей, могут быть успешно устранены благодаря применению подхода с получением пролекарств путем химической конъюгации лекарственного средства с полимерным носителем. В данном контексте
- 15 терапевтические агенты, которые являются неактивными или менее активными по сравнению с фрагментом лекарственного средства как таковым, превращаются предсказуемым образом в активные молекулярные частицы. Сниженная биологическая активность пролекарства по сравнению с высвобождаемым лекарственным средством является предпочтительной, если желательно медленное или контролируемое
- 20 высвобождение лекарственного средства. В указанных случаях высвобождение лекарственного средства происходит в течение периода времени, что тем самым снижает необходимость повторного и частого введения лекарственного средства. Подход с использованием пролекарств также может быть предпочтительным, если фрагмент лекарственного средства как таковой не всасывается или всасывается неоптимальным
- 25 образом в желудочно-кишечном тракте; в указанных случаях пролекарство улучшает всасывание фрагмента лекарственного средства, а затем по прошествии некоторого времени расщепляется (например, в результате метаболизма первого прохождения). Молекулу биологически активного лекарственного средства, как правило, присоединяют к фрагменту полимерного носителя посредством временной связи, образующейся между

фрагментом-носителем и гидрокси-, amino- или карбоксигруппой в молекуле лекарственного средства.

- 5 [0099] Описанные выше подходы сопряжены с несколькими ограничениями. Активация пролекарства может происходить в результате ферментного или неферментного расщепления временной связи между носителем и молекулой лекарственного средства или в результате последовательной комбинации обоих указанных процессов (например, ферментной стадии, за которой следует неферментная модификация). В среде *in vitro*, не содержащей ферменты (например, в водном буферном растворе), временная связь, такая как сложноэфирная или амидная связь, может подвергаться гидролизу, но соответствующая 10 скорость гидролиза может выходить за рамки терапевтически уместного диапазона. В противоположность этому, в среде *in vivo*, как правило, присутствуют эстеразы или амидазы, и эстеразы и амидазы могут приводить к значительному каталитическому ускорению кинетики гидролиза на два или даже несколько порядков (см., например, Greenwald et al., (1999) J Med Chem 42(18):3857-67).
- 15 [0100] Как описано в настоящем документе, пролекарства могут быть отнесены к i) биопредшественникам и ii) пролекарствам, связанным с носителем. Биопредшественники не содержат группу-носитель и активируются в результате метаболического образования функциональной группы. В противоположность этому, в пролекарствах, связанных с носителем, активное вещество конъюгировано с фрагментом-носителем посредством 20 временной связи через функциональную группу в биоактивной частице. Предпочтительными функциональными группами являются гидроксильные или аминогруппы. Как химические условия для присоединения, так и условия гидролиза, зависят от типа применяемой функциональной группы. Носитель может быть биологическим инертным (например, ПЭГ) или может обладать нацеливающими 25 свойствами (например, антитело). Отщепление фрагмента-носителя в пролекарстве, связанном с носителем, приводит к образованию биоактивной частицы, представляющей интерес, и природа функциональной группы в биоактивной частице, из которой удаляют защитную группу, часто связана с ее биоактивностью.

[0101] В патентной и научной литературе описано множество макромолекулярных пролекарств, в которых временная связь представляет собой лабильную сложноэфирную связь. В указанных случаях функциональная группа в биоактивной частице представляет собой либо гидроксильную группу, либо карбоксильную группу (см., например, Cheng et al.

5 (2003) Bioconjugate Chem 14:1007-17). Кроме того, в случае биомacroмолекулярных и конкретных низкомолекулярных лекарственных средств носитель часто предпочтительно связывают с аминогруппой(-ами) в биоактивной частице (например, по N-концу или аминогруппами лизина в белках). Во время получения пролекарства аминогруппы с более высокой селективностью поддаются химическим превращениям благодаря повышенной нуклеофильности по сравнению с гидроксильными или фенольными группами. Это особенно важно для белков и пептидов, содержащих большое число разнообразных реакционноспособных функциональных групп, для которых неселективные реакции конъюгации приводят к получению нежелательных смесей продуктов, которые требуют дорогостоящего определения свойств и очистки, что тем самым снижает выход реакции и терапевтическую эффективность активного фрагмента.

[0102] В общем случае, амидные связи более устойчивы к гидролизу по сравнению со сложноэфирными связями, и скорость расщепления амидной связи может быть слишком низкой для возможности терапевтического применения в пролекарстве, связанном с носителем. В результате, может быть предпочтительным добавление структурных химических компонентов для регулирования свойств расщепления амидной связи в пролекарстве. Указанные дополнительные химические компоненты, регулирующие расщепление, которые не относятся ни к частице носителя, ни к лекарственному средству, в целом называют «линкерами». Линкеры в пролекарствах могут оказывать существенное влияние на скорость гидролиза временной связи, и изменение химической природы линкеров часто приводит к обеспечению конкретных свойств. При активации пролекарства специфическими ферментами в случае биологически активных фрагментов, содержащих аминогруппу, для нацеленного высвобождения требуется, чтобы в структуре линкера содержался структурный мотив, распознаваемый в качестве субстрата соответствующим эндогенным ферментом. В указанных случаях расщепление временной связи происходит в рамках одностадийного процесса, который катализируется ферментом. Например,

ферментное высвобождение цитарабина осуществляется протеазой плазмином, который присутствует в относительно высокой концентрации в разных видах опухолевых образований.

5 [0103] Межиндивидуальная вариабельность является основным недостатком подходов с преобладанием ферментного расщепления. Уровень ферментов у субъектов может значительно различаться, что приводит к разными биологическим профилям активации пролекарства в результате ферментного расщепления. Уровень ферментов также может варьироваться в зависимости от места введения (например, в случае подкожной инъекции в конкретных участках организма терапевтический эффект в большей степени поддается
10 прогнозу по сравнению с другими). Кроме того, трудно установить взаимосвязь свойств фармакокинетики *in vivo* – *in vitro* для зависящих от ферментов пролекарств, связанных с носителем.

[0104] Другие пролекарства-носители, в которых используются временные связи с
15 аминокетонами в фрагменте лекарственного средства, основаны на каскадном механизме. Каскадное расщепление обеспечивается линкерными соединениями, которые состоят из структурной комбинации маскирующей группы и активирующей группы. Маскирующая группа присоединена к активирующей группе посредством первой временной связи, такой как сложный эфир или карбамат. Активирующая группа присоединена к аминокетону в молекуле лекарственного средства второй временной связью (например, карбаматом).
20 Стабильность или подверженность гидролизу второй временной связи зависит от наличия или отсутствия маскирующей группы. В присутствии маскирующей группы вторая временная связь является очень стабильной и практически не высвобождает молекулу лекарственного средства с подходящей для терапевтических задач кинетикой, при этом без маскирующей группы указанная связь становится высоколабильной, что приводит к
25 быстрому расщеплению и высвобождению фрагмента лекарственного средства.

[0105] Расщепление первой временной связи представляет собой стадию, ограничивающую скорость каскадного механизма. Первая стадия может индуцировать молекулярную перегруппировку активирующей группы (например, по реакции 1,6-элиминирования, как описано в Greenwald et al. (1999) J Med Chem 42:3657-67), и в

результате перегруппировки вторая временная связь становится намного более лабильной, после чего индуцируется ее расщепление. В идеале скорость расщепления первой временной связи идентична желаемой скорости высвобождения молекулы лекарственного средства в данном терапевтическом сценарии. Кроме того, желательно, чтобы расщепление второй временной связи происходило по существу мгновенно после индукции ее лабильности в результате расщепления первой временной связи.

[0106] Другой вариант реализации включает полимерные пролекарства, содержащие аминокислоты, и основан на реакции лактонизации с триметилловым замком (см., например, Greenwald et al. (2000) J Med Chem 43(3):457-87). В указанной системе пролекарств замещенная о-гидроксифенилдиметилпропановая кислота связана с ПЭГ через сложноэфирную, карбонатную или карбаматную группу в качестве первой временной связи и с аминокислотой в молекуле лекарственного средства посредством амидной связи в качестве второй временной связи. Стадия, определяющая скорость высвобождения лекарственного средства, представляет собой ферментное расщепление первой связи, за которым следует быстрое расщепление амидной связи путем лактонизации и высвобождение ароматического лактона в качестве побочного продукта. Основным недостатком систем пролекарств, описанных Гринвальдом (Greenwald) с соавторами является высвобождение крайне реакционноспособных и потенциально токсичных низкомолекулярных побочных продуктов, таких как метиды хинонов или ароматические лактоны, после расщепления временной связи. Потенциально токсичные частицы высвобождаются в стехиометрическом отношении 1:1 с лекарственным средством и могут присутствовать в высоких концентрациях *in vivo*.

[0107] В конкретных вариантах реализации в каскадных пролекарствах, содержащих ароматические активирующие группы, основанных на реакции 1,6-элиминирования, маскирующая группа структурно отделена от носителя. Это может быть реализовано путем образования стабильной связи между полимером-носителем и активирующей группой, при этом стабильная связь не участвует в механизме каскадного расщепления. Если носитель не служит в качестве маскирующей группы, и активирующая группа соединена с носителем стабильной связью, то высвобождения потенциально токсичных побочных продуктов

(таких как активирующая группа) удастся избежать. Образование стабильной связи между активирующей группой и полимером также подавляет высвобождение промежуточных компонентов лекарственного средство-линкер с неизвестными фармакологическими свойствами.

- 5 [0108] Первый пример подхода, описанного в предыдущем параграфе, включает полимерную систему пролекарств на основе активирующей группы миндальной кислоты (см., например, Shabat et al. (2004) Chem Eur J 10:2626-34). В указанном подходе маскирующая группа соединена с активирующей группой карбаматной связью. Активирующая группа прочно конъюгирована с полиакриламидным полимером
- 10 посредством амидной связи. После ферментной активации маскирующей группы каталитическим антителом маскирующая группа отщепляется в результате циклизации и высвобождает лекарственное средство; после высвобождения лекарственного средства активирующая группа остается присоединенной к полиакриламидному полимеру. Схожая система пролекарств основана на активирующей группе миндальной кислоты и
- 15 отщепляемой ферментами маскирующей группы, присоединенной посредством сложноэфирной связи (см., например, Lee et al. (2004) Angew Chem 116:1707-10).

- [0109] При применении упомянутых выше линкеров на стадии 1,6-элиминирования по-прежнему образуются ароматические промежуточные продукты с высокой реакционной способностью. Даже если ароматический фрагмент прочно присоединен к полимерному
- 20 носителю, могут протекать побочные реакции, приводящие к образованию потенциально токсичных побочных продуктов или к иммуногенным эффектам. Таким образом, применение технологии линкеров является предпочтительным для получения полимерных пролекарств активных агентов, содержащих аминокислоты, с использованием алифатических линкеров пролекарств, которые не зависят от ферментов и не приводят к
- 25 образованию реакционноспособных ароматических промежуточных продуктов после расщепления. В одном из указанных примеров применяют ПЭГ5000-малеиновый ангидрид для обратимой модификации аминокислот в тканевом активаторе плазминогена и урокиназе (см., например, (1987) Garman et al. FEBS Lett 223(2):361-65). Восстановление функционального фермента из конъюгата ПЭГ-уРА при инкубации в буфере с pH 7,4 путем

расщепления связи полуамида малеиновой кислоты происходит по реакции первого порядка, и период полупревращения в реакции составляет порядка 6 часов. Недостатком связи полуамида малеиновой кислоты является нестабильность конъюгата при низких значениях pH.

- 5 [0110] Дополнительный подход включает каскадную систему пролекарство-ПЭГ на основе амида N,N-бис-(2-гидроксиэтил)глицинового (бицинового) линкера (см., например, (2004) J Med Chem 47:726-34). В указанной системе две молекулы носителя ПЭГ соединены временными связями с молекулой бицина, соединенной с аминогруппой в молекуле лекарственного средства. Первые стадии активации пролекарства включают ферментное
- 10 расщепление первых временных связей, соединяющих обе молекулы носителя ПЭГ с гидроксигруппами в активирующей группе бицина. Различия в связях между ПЭГ и бицином приводят к разной кинетике активации пролекарства. Вторая стадия активация пролекарства включает расщепление второй временной связи, соединяющей активирующую группу бицина с аминогруппой в молекуле лекарственного средства.
- 15 Недостатком указанной системы является низкая скорость гидролиза второй временной амидной связи с бицином, в результате чего высвобождается промежуточный пролекарственный продукт, модифицированный бицином, который может иметь отличающиеся свойства фармакокинетики, иммуногенности, токсичности и фармакодинамики по сравнению с неизменной исходной молекулой лекарственного
- 20 средства.

- [0111] В конкретных вариантах реализации применяют дипептиды при разработке пролекарств для нацеливания или нацеленного транспорта, так как они являются субстратами для ферментов или систем биотранспорта. Неферментный способ образования дипептидных пролекарств, т.е. пролекарств, обладающих способностью претерпевать
- 25 внутримолекулярную циклизацию с образованием соответствующего дикетопиперазина (DKP) и высвобождать активное лекарственное средство, до конца не определен.

[0112] В некоторых вариантах реализации дипептиды присоединены к фрагменту лекарственного средства сложноэфирными связями, как описано в случае дипептидных сложных эфиров лекарственного средства парацетамола (Gomes et al. (2005) Bio & Med

Chem Lett). В указанном случае реакция циклизации состоит из нуклеофильной атаки N-концевого амина пептида на сложноэфирный атом углерода с образованием тетраэдрического промежуточного соединения и последующего переноса протона от амина на уходящий оксианион и одновременного образования пептидной связи с получением циклического продукта ДКР и свободного лекарственного средства. Указанный способ применим к гидроксилсодержащим лекарственным средствам *in vitro*, но, как было обнаружено, *in vivo* он конкурирует с ферментным гидролизом сложноэфирной связи, так как соответствующие дипептидные сложные эфиры высвобождали парацетамол со значительно более высокой скоростью по сравнению с испытанием в буфере (Gomes et al. (Molecules 12 (2007) 2484-2506). Чувствительность пролекарств на основе дипептида к пептидазам может быть устранена путем встраивания по меньшей мере одной неприродной аминокислоты в дипептидный мотив. Тем не менее, эндогенные ферменты, способные расщеплять сложноэфирные связи, не ограничены пептидазами, и зависимость указанного способа расщепления пролекарства от ферментов по-прежнему приводит к непредсказуемым характеристикам *in vivo*.

[0113] В некоторых вариантах реализации свойство зависимости от ферментов целенаправленно придают пролекарствам ДКР при разработке, например, в случаях когда дипептидные сложноэфирные пролекарства формируются по amino-концу дипептида, и ферментное диформилирование используют для инициирования образования дикетопиперазина и последующего расщепления связи сложный эфир-дипептид, в результате чего высвобождается молекула лекарственного средства (см., например, патент США №7163923). В качестве дополнительного примера к 4-гидроксильной группе винбластина присоединяют октапептид посредством сложноэфирной связи, и расщепление сложноэфирной связи происходит в результате образования ДКР после специфического ферментного удаления N-концевого гексапептида (см. Brady et al. (2002) J Med Chem 45:4706-15).

[0114] Спектр использования реакции с образованием ДКР также охватывает и амидные пролекарства. Например, в патенте США №5952294 описана активация пролекарства путем образования дикетопиперазина в случае дипептидиламидных пролекарств цитарабина. В

указанном случае временная связь образуется между карбонилем дипептида и ароматической аминогруппой цитарабина. Тем не менее, эффект замедленного высвобождения в указанных конъюгатах может быть обеспечен лишь с очень низкой вероятностью, так как отсутствует носитель или другой фрагмент или функциональная группа, продлевающий(-ая) период полувыведения.

[0115] Также были описаны дипептидные пролекарства, содержащие биоактивные пептиды, такие как ГПП-1, способные высвобождать пептид за счет образования дикетопиперазина в присоединенном дипептидом фрагменте (см., например, WO 2009/099763). Фрагмент биоактивного пептида может включать дополнительную цепь ПЭГ при одном из боковых аминокислотных остатков, что обеспечивает продолжительную циркуляцию биоактивного пептида. Тем не менее, указанный подход сопряжен с несколькими значительными недостатками. Во-первых, цепь ПЭГ должна быть соединена с пептидом, не нарушая его биоактивность, что может быть труднодостижимо для множества биоактивных агентов на пептидной основе. Во-вторых, так как пэгилированный пептид сам по себе является биоактивным, дипептидный профрагмент влияет на биоактивность пептида и может отрицательно воздействовать на свойства связывания с рецептором.

[0116] Конкретные примеры технологий, которые можно применять для соединений согласно настоящему изобретению, включают технологии, разработанные ProLynx (San Francisco, CA) и Ascendis Pharma (Palo Alto, CA). В технологической платформе ProLynx используют набор новых линкеров, которые изначально запрограммированы для возможности расщепления с разной скоростью, что обеспечивает контролируемое, предсказуемое и замедленное высвобождение небольших молекул и пептидов из циркулирующих полутвердых макромолекулярных конъюгатов. Технология позволяет поддерживать желаемый уровень терапевтических агентов в сыворотке в стационарном состоянии на протяжении периода от нескольких недель до нескольких месяцев.

[0117] Технологическая платформа Ascendis сочетает преимущества технологий использования пролекарств и замедленного высвобождения для улучшения свойств небольших молекул и пептидов. При нахождении в кровотоке запатентованные

пролекарства высвобождают немодифицированный исходный активный терапевтический агент с предварительно заданной скоростью, определяемой физиологическими условиями pH и температуры. Так как терапевтический агент высвобождается в немодифицированной форме, он сохраняет изначальный механизм действия.

5 Модификации для улучшения характеристик ингибитора

[0118] Часто является полезным, а иногда и необходимым, улучшение одного или более физических свойств в рамках режимов лечения, описанных в настоящем документе, и/или способа их введения. Улучшение физических свойств включает, например, способы повышения растворимости в воде, биодоступности, периода полувыведения из сыворотки и/или терапевтического периода полувыведения; и/или модуляции биологической активности.

[0119] Модификации, известные в данной области техники, включают пэгилирование, слияние с Fc и слияние с альбумином. Несмотря на то, что указанные модификации, как правило, используют в отношении крупномолекулярных агентов (например, полипептидов), в последнее время оценивали и на конкретных небольших молекулах. Например, в Chiang, M. *et al.* (J. Am. Chem. Soc., 2014, 136(9):3370-73) описан низкомолекулярный агонист аденозинового рецептора 2a, конъюгированный с Fc-доменом иммуноглобулина. Конъюгат небольшая молекула-Fc сохранял высокий уровень взаимодействия рецептора Fc с аденозиновым рецептором 2a и демонстрировал улучшенные свойства по сравнению с неконъюгированной небольшой молекулой. Также было описано ковалентное присоединение молекул ПЭГ к низкомолекулярным терапевтическим средствам (Li, W. *et al.*, Progress in Polymer Science, 2013 38:421-44).

[0120] Другие известные модификации включают дейтерирование, улучшающее профили фармакокинетики, фармакодинамики и токсичности. Благодаря повышенной атомной массе дейтерия расщепление связи углерод-дейтерий требует большего количества энергии по сравнению со связью углерод-водород. Так как указанные более прочные связи сложнее разрушаются, скорость метаболизма лекарственного средства снижается по сравнению с недейтерированными формами, что позволяет вводить их с

меньшей частотой и может дополнительно снижать токсичность. (Charles Schmidt, Nature Biotechnology, 2017, 35(6): 493-494; Harbeson, S. and Tung, R., Medchem News, 2014(2): 8-22).

Терапевтические и профилактические применения

5 [0121] В настоящем изобретении описано применение ингибиторов HIF-2 α , описанных в настоящем документе, для лечения или предотвращения широкого спектра заболеваний, нарушений и/или состояний, и/или их симптомов. Следует понимать, что хотя конкретные применения подробно описаны далее в настоящем документе, настоящее изобретение не ограничено только ими. Кроме того, хотя далее представлены общие категории конкретных заболеваний, нарушений и состояний, некоторые из заболеваний, нарушений и состояний, 10 могут являться членом более чем одной категории, а другие могут не являться членом ни одной из описанных категорий.

[0122] В некоторых вариантах реализации ингибиторы HIF-2 α , описанные в настоящем документе, вводят в количестве, которое эффективно предотвращает, останавливает или замедляет прогрессирование нарушения регуляции, опосредованного HIF-2 α .

15 [0123] В одном из вариантов реализации пациента отбирают для лечения, такого как описано в настоящем документе, на основании уровня экспрессии HIF-2 α у пациента. В некоторых вариантах реализации пациента отбирают для лечения, такого как описано в настоящем документе, на основании уровня экспрессии HIF-2 α в опухоли пациента. В еще одном варианте реализации пациента отбирают для лечения, такого как описано в 20 настоящем документе, на основании наличия или отсутствия мутации VHL.

[0124] Онкологические нарушения. Ингибиторы HIF-2 α , описанные в настоящем документе, можно применять для лечения или предотвращения пролиферативного состояния или нарушения, включая рак, например, рак матки, шейки матки, молочной железы, предстательной железы (такой как метастатический устойчивый к кастрации рак 25 предстательной железы), яичка, желудочно-кишечного тракта (например, пищевода, ротоглотки, желудка, тонкого или толстого кишечника, толстой кишки или прямой кишки), почки, почечноклеточный рак, мочевого пузыря, кости, костного мозга, кожи, головы или шеи, печени, желчного пузыря, желчных протоков, сердца, легкого, поджелудочной

железы, слюнных желез, надпочечников, щитовидной железы, головного мозга (например, глиомы), ганглия, центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), и раковые заболевания гемопоэтической системы и иммунной системы (например, селезенки или вилочковой железы). В настоящем изобретении также предложены способы лечения или предотвращения других заболеваний, нарушений или состояний, связанных с раком, включая, например, иммуногенные опухоли, неиммуногенные опухоли, дремлющие опухоли, раковые заболевания, индуцированные вирусами (например, рак из клеток эпителия, рак из клеток эндотелия, плоскоклеточные карциномы и вирус папилломы), аденокарциномы, лимфомы, карциномы, меланомы, лейкозы, миеломы, саркомы, тератокарциномы, химически индуцированные раковые заболевания, метастаз и ангиогенез. В конкретных вариантах реализации опухоль или рак представляет собой рак толстой кишки, рак яичника, рак молочной железы, меланому, рак легкого, глиобластому или лейкоз. Подразумевается, что используемый(-е) термин(-ы) «заболевания, нарушения и состояния, связанные с раком» в широком смысле относится(-ятся) к состояниям, которые связаны, напрямую или косвенно, с раком и включает(-ют), ангиогенез и предраковые состояния, такие как дисплазия.

[0125] В конкретных вариантах реализации рак может принимать метастатическую форму или иметь риск развития метастатической формы, или может возникать в диффузной ткани, включая раковые заболевания крови или костного мозга (например, лейкоз).

[0126] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения пролиферативного состояния, рака, опухоли или предракового состояния ингибитором HIF-2 α и по меньшей мере одним дополнительным терапевтическим или диагностическим агентом, примеры которых представлены в других разделах в настоящем документе.

[0127] В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение связано с VHL, например, представляет собой почечноклеточную карциному, связанную с VHL.

[0128] Нарушения, вызванные перенасыщением железом. В одном из вариантов реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут подходить для лечения

нарушений, вызванных перенасыщением железом. Нарушение, вызванное перенасыщением железом, может быть первичным или вторичным. В одном из вариантов реализации нарушение, вызванное перенасыщением железом, может представлять собой гемохроматоз. В других вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут подходить для лечения полицитемии, такой как, например, истинная полицитемия. В другом варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут подходить для лечения синдрома Пакака-Чжуана. В еще одном варианте реализации соединения, описанные в настоящем документе, могут подходить для лечения эритроцитоза.

- 10 [0129] Иммунные и воспалительные нарушения. Неограничивающий перечень иммунных и воспалительных заболеваний, нарушений и состояний, которые можно лечить или предотвращать соединениями или композициями согласно настоящему изобретению, включает артрит (например, ревматоидный артрит), почечную недостаточность, волчанку, астму, псориаз, колит, панкреатит, аллергии, фиброз, осложнения после хирургии
- 15 (например, когда воспалительные цитокины препятствуют заживлению), анемию и фибромиалгию. Другие заболевания и нарушения, которые могут быть связаны с хроническим воспалением, включают болезнь Альцгеймера, застойную сердечную недостаточность, инсульт, стеноз аортального клапана, атеросклероз, остеопороз, болезнь Паркинсона, инфекции, воспалительное заболевание кишечника (например,
- 20 болезнь Крона и язвенный колит), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), атеросклероз, аллергический контактный дерматит и другие экземы, системный склероз, трансплантацию и рассеянный склероз.

- [0130] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения ингибиторы HIF-2 α применяют для повышения или усиления иммунного ответа на антиген благодаря
- 25 обеспечению активности адъюванта. В конкретном варианте реализации по меньшей мере один(одну) антиген или вакцину вводят субъекту в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором HIF-2 α согласно настоящему изобретению для продления иммунного ответа на антиген или вакцину. Также предложены терапевтические композиции, которые включают по меньшей мере один антигенный агент или компонент вакцины, включая, но

не ограничиваясь указанными, вирусы, бактерии и грибки или их фрагменты, белки, пептиды, опухоль-специфические антигены и вакцины на основе нуклеиновых кислот, в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором HIF-2 α согласно настоящему изобретению.

- 5 [0131] В некоторых вариантах реализации ингибитор HIF-2 α , описанный в настоящем документе, можно объединять с иммуносупрессивным агентом для снижения числа эффекторных иммунных клеток.

- 10 [0132] Другие нарушения. Варианты реализации настоящего изобретения включают введение ингибиторов HIF-2 α , описанных в настоящем документе, субъекту для лечения или предотвращения любого другого нарушения, при котором ингибирование, по меньшей мере до некоторой степени, HIF-2 α может оказывать благоприятное действие. Указанные заболевания, нарушения и состояния включают, например, сердечно-сосудистые (например, ишемическую болезнь сердца или легочную артериальную гипертензию) и метаболические (например, диабет, инсулинорезистентность, ожирение) нарушения.

15 **Фармацевтические композиции**

- 20 [0133] Ингибиторы HIF-2 α согласно настоящему изобретению могут иметь форму композиций подходящих для введения субъекту. В общем случае, указанные композиции представляют собой «фармацевтические композиции», содержащие ингибитор(-ы) HIF-2 α и один или более фармацевтически приемлемых или физиологически приемлемых разбавителей, носителей или вспомогательных веществ. В конкретных вариантах реализации ингибиторы HIF-2 α присутствуют в терапевтически приемлемом количестве. Фармацевтические композиции можно применять в способах согласно настоящему изобретению; таким образом, например, фармацевтические композиции можно вводить ex vivo или in vivo субъекту для реализации терапевтических и профилактических способов и 25 применений, описанных в настоящем документе.

[0134] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены таким образом, что являются совместимыми с предполагаемым способом введения; примеры способов введения представлены в настоящем документе. Кроме того,

фармацевтические композиции можно применять в комбинации с другими терапевтически активными агентами или соединениями, такими как описано в настоящем документе, для лечения или предотвращения заболеваний, нарушений и состояний, таких как описано в настоящем изобретении.

- 5 [0135] Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент (например, ингибитор функции HIF-2 α) может иметь форму, подходящую для перорального применения, например, таблеток, капсул, формованных пастилок, жевательных пастилок, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул или сиропов, растворов, микрогранул или эликсиров.
- 10 Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть получены согласно любому способу получения фармацевтических композиций, известному в данной области техники, и указанные композиции могут содержать один или более агентов, таких как, например, подсластители, вкусоароматические добавки, красители и консерванты, для обеспечения изящных с точки зрения фармацевтики и
- 15 привлекательных для потребителя препаратов. Таблетки, капсулы и т.д. содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, которые подходят для получения таблеток. Указанные вспомогательные вещества могут представлять собой, например, разбавители, такие как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие агенты и
- 20 разрыхлители, например, кукурузный крахмал или альгиновую кислоту; связывающие агенты, например, крахмал, желатин или аравийскую камедь, и смазывающие агенты, например, стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк.

- [0136] Таблетки, капсулы и т.д., подходящие для перорального введения, могут не содержать покрытие или содержать покрытие, нанесенное известными способами, для
- 25 замедления распада или всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения тем самым продолжительного действия. Например, можно применять материал, обеспечивающий временную задержку, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Покрытие также можно наносить способами, известными в данной области техники, с получением осмотических терапевтических таблеток для

контролируемого высвобождения. Дополнительные агенты включают биоразлагаемые или биосовместимые частицы или полимерные вещества, такие как сложные полиэфиры, полиаминокислоты, гидрогель, поливинилпирролидон, полиангидриды, полиглицоловая кислота, этиленвинилацетат, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, протамина сульфат или сополимеры на основе лактида/гликолида, сополимеры на основе полилактида/гликолида или сополимеры на основе этиленвинилацетата, для 5 контролирования доставки введенной композиции. Например, пероральный агент может быть заключен в микрокапсулы, полученные способами коацервации или полимеризации на границе раздела, с применением микрокапсул из гидроксиметилцеллюлозы или желатина или микрокапсул из поли(метилметакрилата), соответственно, или в коллоидную 10 систему доставки лекарственных средств. Коллоидные дисперсионные системы включают макромолекулярные комплексы, микрокапсулы, микросферы, микрогранулы и системы на основе липидов, включая эмульсии типа масло-в-воде, мицеллы, смешанные мицеллы и липосомы. Способы получения приведенных выше составов будут понятны специалистам 15 в данной области техники.

[0137] Составы для перорального применения также могут быть обеспечены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция, каолином или микрокристаллической целлюлозой, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых 20 активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[0138] Водные суспензии содержат активные вещества в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для их получения. Указанные вспомогательные вещества могут представлять собой суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, 25 метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и аравийскую камедь; диспергирующие агенты или увлажнители, например, натуральный фосфатид (например, лецитин) или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтилена стеарат), или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими

спиртами (например, гептадекаэтиленоксицетанол), или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита (например, полиоксиэтиленсорбита моноолеат), или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита (например, полиэтиленсорбитана моноолеат). Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов.

[0139] Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, в арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как те, что представлены выше, и вкусоароматические добавки могут быть добавлены для обеспечения привлекательного для потребителя перорального препарата.

[0140] В диспергируемых порошках и гранулах, подходящих для получения водной суспензии путем добавления воды, активный ингредиент обеспечен в смеси с диспергирующим агентом или увлажнителем, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Примеры подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов представлены в настоящем документе.

[0141] Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут иметь форму эмульсий типа «масло-в-воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой природные камеди, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь; природные фосфатиды, например, лецитин соевых бобов, и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот; ангидриды гексита, например, сорбитана моноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитана моноолеат.

[0142] Фармацевтические композиции, как правило, содержат терапевтически эффективное количество ингибитора HIF-2 α , рассматриваемого в настоящем изобретении, и один или более фармацевтически и физиологически приемлемых агентов-добавок для получения состава. Подходящие фармацевтически приемлемые или физиологически приемлемые разбавители, носители или вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются указанными, антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту и бисульфат натрия), консерванты (например, бензиловый спирт, метил-, этил- или н-пропилпарабены, п-гидроксibenзоат), эмульгаторы, суспендирующие агенты, диспергирующие агенты, растворители, наполнители, объемообразующие агенты, поверхностно-активные вещества, буферы, среды-носители, разбавители и/или адъюванты. Например, подходящая среда-носитель может представлять собой физиологический раствор или цитратный буферный раствор, возможно содержащий добавки других общепринятых веществ для фармацевтических композиций для парентерального введения. Дополнительными примерами сред-носителей являются нейтральный буферный раствор или солевой раствор в смеси с сывороточным альбумином. Специалисты в данной области техники смогут легко предложить разнообразные буферы, которые можно применять в фармацевтических композициях и лекарственных формах, рассматриваемых в настоящем документе. Типовые буферы включают, но не ограничиваются указанными, фармацевтически приемлемые слабые кислоты, слабые основания или их смеси. Например, компоненты буфера могут представлять собой водорастворимые материалы, такие как фосфорная кислота, винные кислоты, молочная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и их соли. Приемлемые буферные агенты включают, например, буфер Tris, N-(2-гидроксиэтил)пиперазин-N'-(2-этансульфо кислоту) (HEPES), 2-(N-морфолино)-этансульфо кислоту (MES), натриевую соль 2-(N-морфолино)этансульфо кислоты (MES), 3-(N-морфолино)пропансульфо кислоту (MOPS) и N-трис[гидроксиметил]метил-3-аминопропансульфо кислоту (TAPS).

[0143] После получения фармацевтической композиции ее можно хранить в стерильных пробирках в виде раствора, суспензии, геля, эмульсии, твердого вещества или дегидратированного или лиофилизированного порошка. Указанные составы можно

хранить в форме, готовой для применения, в лиофилизированной форме, требующей перерастворения перед применением, жидкой форме, требующей разбавления перед применением, или в другой приемлемой форме. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция обеспечена в одноразовом контейнере (например, 5 одноразовой пробирке, ампуле, шприце или автоинъекторе (схожем, например, с EpiPen®)), при этом в других вариантах реализации предложен контейнер для многократного применения (например, пробирка для многократного применения).

[0144] Составы также могут включать носители для защиты композиции от быстрого разрушения или выведения из организма, такие как состав с контролируемым высвобождением, включая липосомы, гидрогели, пролекарства и микроинкапсулированные системы доставки. Например, можно применять материал, обеспечивающий временную задержку, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или в комбинации с воском. Для доставки ингибитора HIF-2 α можно применять любое устройство для доставки лекарственных средств, включая 15 имплантаты (например, имплантируемые помпы) и системы катетеров, помпы и устройства, обеспечивающие медленную инъекцию, все из которых хорошо известны специалисту.

[0145] Инъекции депо, которые в общем случае вводят подкожно или внутримышечно, также можно применять для высвобождения ингибиторов HIF-2 α , описанных в настоящем документе, в течение заданного периода времени. Инъекции депо, как правило, включают 20 твердую или масляную основу и в общем случае содержат по меньшей мере один из компонентов состава, представленных в настоящем документе.

[0146] Фармацевтические композиции могут иметь форму стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Указанная суспензия может быть получена в соответствии 25 с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих агентов или увлажнителей и суспендирующих агентов, упомянутых в настоящем документе. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемые

разбавители, растворители и дисперсионные среды, которые можно применять, включают воду, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатный буферный раствор (ФБР), этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль) и их подходящие смеси. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла. Для этого можно применять любое не раздражающее нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, применяют для получения инъекционных препаратов. Пролонгированное всасывание конкретных инъекционных составов может быть обеспечено включением агента, который задерживает всасывание (например, моностеарата алюминия или желатина).

[0147] В настоящем изобретении предложено введение ингибиторов HIF-2 α в виде суппозитория для ректального введения. Суппозитории могут быть получены путем смешения лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при температуре в прямой кишке и, таким образом, плавится в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Указанные материалы включают, но не ограничиваются указанными, масло какао и полиэтиленгликоли.

[0148] Ингибиторы HIF-2 α , рассматриваемые в настоящем изобретении, могут иметь форму любой другой подходящей фармацевтической композиции (например, распыляемых составов для интраназального или ингаляционного применения), известной в настоящее время или разработанной в будущем.

Способы введения

[0149] В настоящем изобретении предложено введение ингибиторов HIF-2 α и содержащих их композиций любым надлежащим способом. Подходящие способы введения включают пероральный, парентеральный (например, внутримышечный, внутривенный, подкожный (например, с использованием инъекции или имплантата), интраперитонеальный, интрацистеральный, внутрисуставной, интраперитонеальный,

внутримозговой (введение внутрь паренхимы и желудочков головного мозга), интраназальный, внутривлагалищный, подъязычный, внутриглазной, ректальный, местный (например, чрескожный), трансбуккальный и ингаляционный. Инъекции депо, которые в общем случае вводят подкожно или внутримышечно, также можно применять для

5 высвобождения ингибиторов HIF-2 α , описанных в настоящем документе, в течение заданного периода времени.

[0150] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения предложено пероральное введение.

Комбинированная терапия

10 [0151] В настоящем изобретении предложено применение ингибиторов HIF-2 α отдельно или в комбинации с одним или более активными терапевтическими агентами. Дополнительные активные терапевтические агенты могут представлять собой небольшие химические молекулы; макромолекулы, такие как белки, антитела, пептидные антитела, пептиды, ДНК, РНК или фрагменты указанных макромолекул; или средства клеточной или

15 генной терапии. Комбинированная терапия может охватывать разные, но дополняющие друг друга механизмы действия и, таким образом, оказывать синергическое терапевтическое или профилактическое действие на основное заболевание, нарушение или состояние. В дополнение или в качестве альтернативы, комбинированная терапия может позволять снижать дозу одного или более из агентов, что тем самым облегчает, снижает или

20 устраняет нежелательные эффекты, связанные с одним или более из агентов.

[0152] Активные терапевтические агенты в рамках указанной комбинированной терапии могут быть включены в состав одной композиции или отдельных композиций. При отдельном введении каждый из терапевтических агентов, применяемых в комбинации, можно вводить в одно время, примерно в одно время или в разное время. Кроме того,

25 терапевтические агенты вводят «в комбинации», даже если они предназначены для разных способов введения (например, пероральная капсула и внутривенный состав), если их вводят с разными интервалами, если один терапевтический агент вводят в рамках режима введения постоянной дозы, при этом дозу другого агента увеличивают, уменьшают, или вообще

прекращают введение, или если дозу каждого терапевтического агента в комбинации независимо увеличивают, уменьшают, повышают или снижают, или прекращают введение и/или продолжают введение каждого из них в течение курса терапии пациента. Если комбинация включена в состав отдельных композиций, то в некоторых вариантах реализации отдельные композиции обеспечены совместно в наборе.

[0153] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуномодулирующий агент. Подходящие иммуномодулирующие агенты, которые можно применять в настоящем изобретении, включают CD40L, B7 и B7RP1; моноклональные антитела (mAb), активирующие стимулирующие рецепторы, такие как, антитело к CD40, к CD38, к ICOS и лиганд 4-1BB; внедрение антигена в дендритные клетки (in vitro или in vivo); противораковые вакцины, такие как противораковые вакцины на основе дендритных клеток; цитокины/хемокины, такие как IL1, IL2, IL12, IL18, ELC/CCL19, SLC/CCL21, MCP-1, IL-4, IL-18, ФНО, IL-15, MDC, IFN α /b, М-КСФ, IL-3, ГМ-КСФ, IL-13 и антитело к IL-10; бактериальные липополисахариды (ЛПС); ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) и иммуностимулирующие олигонуклеотиды.

[0154] В конкретных вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы подавления роста опухоли, включающие введение ингибитора HIF-2 α , описанного в настоящем документе, в комбинации с ингибитором сигнальной трансдукции (STI) для достижения аддитивного или синергического подавления роста опухоли. В настоящем документе термин «ингибитор сигнальной трансдукции» относится к агенту, который селективно ингибирует одну или более стадий сигнального пути. Ингибиторы сигнальной трансдукции (STI) согласно настоящему изобретению включают: (i) ингибиторы киназы bcr/abl (например, ГЛИВЕК®); (ii) ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), включая ингибиторы киназ и антитела; (iii) ингибиторы рецептора her-2/neu (например, ГЕРЦЕПТИН®); (iv) ингибиторы киназ семейства Akt или пути Akt (например, ингибиторы Tgor2 или рапамицин); (v) ингибиторы киназ клеточного цикла (например, флавопиридол); и (vi) ингибиторы фосфатидилинозитолкиназы. Агенты, задействованные при иммуномодуляции, также можно применять в комбинации с ингибиторами HIF-2 α ,

описанными в настоящем документе, для подавления роста опухоли у пациентов, страдающих от рака.

[0155] В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент. Примеры химиотерапевтических агентов

5 включают, но не ограничиваются указанными, алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтилентифосфорамида и триметилломеламин; азотистые иприты, такие как

10 хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлорэтамина оксида гидрохлорид, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как аклациномицины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, кактиномицин, калихеамицин,

15 карабицин, каминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин, эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, помалидомид, порфирамицин, пурамицин, квелаамицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин,

20 зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-FU) совместно с лейковорином или без него; аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат, птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидеоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин,

25 флоксуридин, 5-FU; андрогены, такие как калустерон, дромостанолон пропионат, эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; средства, подавляющие функцию надпочечников, такие как аминоглутетимид, митотан, трилостан; агенты для восполнения фолиевой кислоты, такие как фолиевая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамида; аминоклеволиновую кислоту; амсакрин; бестрабуцил; бисантрин; эдотрексат; дефотамин;

30 демеколцин; диазиквон; эфлорнитин; эллиптиния ацетат; этоглуцид; галлия нитрат;

- гидроксимочевину; лентинан; лонидамид; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; подофиллиновую кислоту; 2-этилгидразид; прокарбазин; разоксан; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновую кислоту; триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин;
- 5 митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (Ara-C); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, паклитаксел, наб-паклитаксел и доцетаксел; хлорамбуцил; гемцитабин; 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; платину и координационные комплексы платины, такие как цисплатин, карбоплатин и оксалиплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митомицин С; митоксантрон; винкристин; винорелбин;
- 10 навелбин; новантрон; тенипозид; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; СРТ11; ингибиторы топоизомеразы; дифторметилорнитин (DMFO); ретиноевую кислоту; эсперамицины; капецитабин; антрациклины; ингибиторы аргиназы (см. РСТ/US2019/020507) и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше агентов.
- 15 **[0156]** Химиотерапевтические агенты также включают антигормональные агенты, которые действуют, регулируя или подавляя действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены, включая, например, тамоксифен, ралоксифен, 4(5)-имидазолы, ингибирующие ароматазу, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, онапристон и торемифен; и антиандрогены, такие как абиратерон, энзалутамид, флутамид, нилутамид,
- 20 бикалутамид, леупролид и гoserелин; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше агентов. В конкретных вариантах реализации комбинированная терапия включает режим химиотерапии, который включает один или более химиотерапевтических агентов. В конкретных вариантах реализации комбинированная терапия включает введение гормона или соответствующего
- 25 гормонального агента.
- [0157]** Дополнительные режимы терапии, которые можно применять в комбинации с ингибитором HIF-2 α , включают лучевую терапию, моноклональное антитело к опухолевому антигену, комплекс моноклонального антитела и токсина, Т-клеточный адъювант, трансплантат костного мозга или антигенпредставляющие клетки (например,

терапию дендритными клетками), включая агонисты TLR, применяемые для стимуляции указанных антигенпредставляющих клеток.

[0158] В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации с адоптивной клеточной терапией, новой и перспективной формой персонализированной иммунотерапии, при которой пациентам, страдающим от рака, вводят иммунные клетки, обладающие противоопухолевой активностью. Проходят исследования адоптивной клеточной терапии с применением опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ) и Т-клеток, разработанных с возможностью экспрессии, например, химерных рецепторов антигена (CAR) или Т-клеточных рецепторов (TCR). Адоптивная клеточная терапия в общем случае включает сбор Т-клеток у индивидуума, их генетическую модификацию для нацеливания на специфический антиген или для усиления противоопухолевого действия, выращивание их достаточного количества и инфузию генетически модифицированных Т-клеток пациенту, страдающему от рака. Т-клетки можно собирать у пациента, которому позднее будет проведена инфузия выращенных клеток (например, аутологичным способом), или можно собирать у пациентов-доноров (например, аллогенетическим способом).

[0159] В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации со способами терапии на основе РНК-интерференции для подавления экспрессии генов. В начале РНКи длинные двухцепочечные РНК расщепляют на малые интерферирующие РНК (миРНК). Встраивают одну цепь миРНК в рибонуклеопротеиновый комплекс, называемый РНК-индуцированным комплексом сайленсинга (RISC), который затем используют для выявления молекул мРНК, которые по меньшей мере частично комплементарны встроенной цепи миРНК. RISC может связывать или расщеплять мРНК, и оба указанных механизма подавляют трансляцию.

[0160] В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации с агентами, которые модулируют уровень аденозина. Указанные терапевтические агенты могут

воздействовать на эктонуклеотиды, которые катализируют конверсию АТФ в аденозин, включая эктонуклеозидтрифосфат-дифосфогидролазу 1 (ENTPD1, также называемую CD39 или кластером дифференцировки 39), которая гидролизует АТФ до АДФ и АДФ до АМФ, и экто-5'-нуклеотидазу (NT5E или 5NT, также называемую CD73 или кластером дифференцировки 73), которая превращает АМФ в аденозин. Ферментная активность CD39 и CD73 играет стратегическую роль при настройке продолжительности, величины и химической природы пуринаргических сигналов, доставляемых в разные клетки (например, иммунные клетки). Изменение указанной ферментной активности может изменять течение или определять исход нескольких патофизиологических событий, включая рак, аутоиммунные заболевания, инфекции, атеросклероз и ишемическое реперфузионное повреждение, и это позволяет предположить, что указанные экто-ферменты представляют собой новые терапевтические мишени для борьбы с разнообразными нарушениями. В одном из вариантов реализации ингибиторы CD73 представляют собой соединения, описанные в WO2017/120508, WO2018/067424, WO2018/094148 и WO2020/046813. В другом варианте реализации ингибитор CD73 представляет собой AB680.

[0161] В качестве альтернативы, указанные терапевтические агенты могут представлять собой антагонисты аденозинового рецептора 2 (A_2R). Аденозин может связывать и активировать четыре разных рецептора, сопряженных с G-белком: A_1R , $A_{2a}R$, $A_{2b}R$ и A_3R . Связывание аденозина с рецептором $A_{2a}R$, который экспрессируется Т-клетками, естественными клетками-киллерами и миелоидными клетками, такими как дендритные клетки, приводит к повышению внутриклеточного уровня циклического АМФ и нарушению созревания и/или активации указанных клеток. Указанный процесс значительно нарушает активацию иммунной системы в отношении раковых клеток. Кроме того, $A_{2a}R$ задействован при селективной стимуляции противовоспалительных цитокинов, усилении повышающей регуляции PD-1 и CTLA-4, усилении выработки LAG-3 и Foxp3+ регуляторных Т-клеток и опосредовании подавления регуляторных Т-клеток. PD-1, CTLA-4 и другие иммунные контрольные точки дополнительно обсуждаются в настоящем документе. Объединение антагонистов A_2R в комбинациях, описанных в настоящем документе, может обеспечивать по меньшей мере аддитивное действие с учетом различных механизмов их действия. В одном из вариантов реализации в настоящем изобретении

предложена комбинация с антагонистами аденозиновых рецепторов, описанными в WO2018/136700, WO2018/204661, WO2018/213377 или WO2020/023846. В другом варианте реализации антагонист аденозиновых рецепторов представляет собой AB928.

5 [0162] В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации с ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназ (PI3K), в частности, изоформы PI3K γ . Ингибиторы PI3K γ могут стимулировать противораковый иммунный ответ посредством модуляции миелоидных клеток, такой как подавление супрессорных миелоидных клеток, подавление иммуносупрессорных опухоль-инфильтрирующих макрофагов или стимуляция
10 макрофагов и дендритных клеток для выработки цитокинов, которые участвуют в эффективных Т-клеточных ответах, что приводит к снижению развития и распространения рака. Ингибиторы PI3K γ включают агенты, описанные в PCT/US2020/035920.

[0163] В определенных вариантах реализации в настоящем изобретении предложено применение соединений, описанных в настоящем документе, в комбинации с ингибиторами аргиназы, которая, как было показано, ответственна или задействована при иммунной
15 дисфункции, вызванной воспалением, уклонении опухоли от иммунного ответа, иммуносупрессии и иммунопатологии инфекционного заболевания. Примеры соединений-ингибиторов аргиназы можно найти, например, в PCT/US2019/020507 и WO/2020/102646.

[0164] Ингибиторы иммунных контрольных точек. В настоящем изобретении
20 предложено применение ингибиторов функции HIF-2 α , описанных в настоящем документе, в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек.

[0165] Огромное количество генетических и эпигенетических изменений, характерных для всех видов рака, предоставляют набор разнообразных антигенов, которые иммунная система может использовать, чтобы отличить опухолевые клетки от их нормальных
25 аналогов. В случае Т-клеток конечная величина (например, уровень выработки цитокинов или пролиферации) и качество (например, тип вырабатываемого иммунного ответа, такой как профиль выработки цитокинов) ответа, который инициируется посредством распознавания антигена Т-клеточным рецептором (TCR), регулируется положением

равновесия между костимулирующими и ингибирующими сигналами (иммунными контрольными точками). В нормальных физиологических условиях иммунные контрольные точки важны для предотвращения возникновения аутоиммунитета (т.е. поддерживают аутоотолерантность), а также для защиты тканей от повреждения во время
5 ответа иммунной системы на патогенную инфекцию. Регуляция экспрессии белков иммунных контрольных точек может нарушаться в опухолях в качестве важного механизма иммунорезистентности.

[0166] К Т-клеткам приковано основное внимание в попытках терапевтического изменения эндогенного противоопухолевого иммунитета вследствие i) их способности к
10 селективному распознаванию пептидов, полученных из белков во всех клеточных компартментах; ii) их способности непосредственно распознавать и уничтожать клетки, экспрессирующие антиген (благодаря действию CD8⁺ эффекторных Т-клеток; также называемых цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTL)); и iii) их способности инициировать разнообразные иммунные ответы благодаря действию CD4⁺ хелперных Т-клеток, которые
15 сочетают в себе адаптивные и врожденные эффекторные механизмы.

[0167] В клинических условиях было показано, что блокирование иммунных контрольных точек — которое приводит к усилению антиген-специфических Т-клеточных ответов — является перспективным подходом для терапии рака у человека.

[0168] Опосредованный Т-клетками иммунитет включает несколько последовательных
20 стадий, каждая из которых регулируется путем установления равновесия между стимулирующими и ингибирующими сигналами для оптимизации ответа. Несмотря на то, что практически все ингибирующие сигналы при иммунном ответе в конечном итоге модулируют внутриклеточные сигнальные пути, многие из них инициируются посредством мембранных рецепторов, лиганды которых либо связаны с мембраной, либо растворимы
25 (цитокины). Несмотря на то, что экспрессия костимулирующих и ингибирующих рецепторов и лигандов, которые регулируют активацию Т-клеток, при раке часто не превышает уровень в нормальных тканях, экспрессия ингибирующих лигандов и рецепторов, которые регулируют эффекторные функции Т-клеток в тканях, обычно повышена в опухолевых клетках или нетрансформированных клетках, ассоциированных с

опухолевой микросредой. Функции растворимых и связанных с мембраной рецепторов — лигандов иммунных контрольных точек — можно модулировать с использованием агонистических антител (для костимулирующих путей) или антагонистических антител (для ингибирующих путей). Таким образом, в отличие от большинства антител, одобренных в настоящее время для терапии рака, антитела, которые блокируют иммунные контрольные точки, не нацелены непосредственно на опухолевые клетки, но вместо этого нацелены на рецепторы в лимфоцитах или их лиганды для усиления эндогенной противоопухолевой активности. [см. Pardoll, (апрель 2012 года) Nature Rev. Cancer 12:252-64].

10 [0169] Примеры иммунных контрольных точек (лиганды и рецепторы), повышающая регуляция некоторых из которых происходит в разных типах опухолевых клеток и которые являются кандидатами для блокирования, включают PD1 (белок запрограммированной клеточной смерти 1); PD-L1 (лиганд PD1); BTLA (B- и T-лимфоцитарный аттенюатор); CTLA4 (антиген 4 цитотоксических T-лимфоцитов); TIM3 (белок 3 T-клеточной мембраны); LAG3 (белок 3, кодируемый геном активации лимфоцитов); TIGIT (T-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM); и ингибирующие рецепторы клеток-киллеров, которые могут быть разделены на два класса на основании их структурных признаков: i) иммуноглобулин-подобные рецепторы клеток-киллеров (KIR), и ii) лектиновые рецепторы C-типа (члены семейства трансмембранных рецепторов II типа). В литературе описаны и другие, менее изученные, иммунные контрольные точки, включая как рецепторы (например, рецептор 2B4 (также называемый CD244)), так и лиганды (например, конкретные ингибирующие лиганды семейства B7, такие как B7-H3 (также называемый CD276) и B7-H4 (также называемый B7-S1, B7х и VCTN1)). [см. Pardoll, (апрель 2012 года) Nature Rev. Cancer 12:252-64].

25 [0170] В настоящем изобретении предложено применение ингибиторов функции HIF-2 α , описанных в настоящем документе, в комбинации с ингибиторами упомянутых выше рецепторов и лигандами иммунных контрольных точек, а также рецепторов и лигандов иммунных контрольных точек, которые еще предстоит описать. Конкретные модуляторы иммунных контрольных точек уже одобрены в настоящее время, и множество других

находится в разработке. Полноразмерное гуманизированное моноклональное антитело к CTLA4 ипилимумаб (ЕРВОЙ®; Bristol-Myers Squibb) после одобрения в 2011 году для лечения меланомы стало первым ингибитором иммунных контрольных точек, который получил одобрение регулирующих органов в США. Слитые белки, содержащие CTLA4 и антитело (CTLA4-Ig; абатацепт (ОПЕНСИЯ®; Bristol-Myers Squibb)), применяют для лечения ревматоидного артрита, и было показано, что другие слитые белки эффективны у пациентов после трансплантации почки, которые восприимчивы к вирусу Эпштейна-Барр. Следующий класс ингибиторов иммунных контрольных точек, который получил одобрение регулирующих органов, был нацелен на PD-1 и его лиганды PD-L1 и PD-L2. Одобренные антитела к PD1 включают ниволумаб (ОПДИВО®; Bristol-Myers Squibb) и пембролизумаб (КЕЙТРУДА®; Merck), используемые при разнообразных формах рака, включая плоскоклеточную карциному, классическую лимфому Ходжкина и уротелиальную карциному. Одобренные антитела к PD-L1 включают авелумаб (БАВЕНСИО®, EMD Serono и Pfizer), атезолизумаб (ТЕЦЕНТРИК®; Roche/Genentech) и дурвалумаб (ИМФИНЗИ®; AstraZeneca), используемые при конкретных формах рака, включая уротелиальную карциному. Несмотря на отсутствие одобренных терапевтических средств, нацеленных на TIGIT или его лиганды CD155 и CD112, находящиеся в разработке агенты включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), MTIG7192A/RG6058 (Roche/Genentech), домваналимаб (AB154) и OMP-31M32 (OncoMed). В некоторых комбинациях, предложенных в настоящем документе, ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба, пембролизумаба, авелумаба, атезолизумаба, дурвалумаба, цемиплимаба и зимберелимаба. В другом варианте реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из синтилимаба, камрелизумаба, тислелизумаба, торипалимаба, достарлимаба, ретифанлимаба, сасанлимаба, будигалимаба, BI-754091, косибелимаба и спартализумаба.

[0171] Согласно одному из аспектов настоящего изобретения заявленные ингибиторы HIF-2 α объединяют с иммуноонкологическим агентом, который представляет собой (i) агонист стимулирующего (включая костимулирующий) рецептора или (ii) антагонист ингибирующего (включая коингибирующий) сигнала Т-клеток, оба из которых приводят к усилению антиген-специфических Т-клеточных ответов. Конкретные стимулирующие и ингибирующие молекулы являются членами суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF).

Одним из важных семейств связанных с мембраной лигандов, которые связывают костимулирующие или коингибирующие рецепторы, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA), B7-H6 и B7-H7 (HHLA2). Другим семейством лигандов, связанных с мембраной, которые связывают костимулирующие или коингибирующие рецепторы, является семейство молекул ФНО, которые связывают родственные члены семейства рецепторов ФНО, включая CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT13R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α/TNF13, TNFR2, TNFα, LT13R, лимфотоксин α 132, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[0172] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF и другие иммуносупрессорные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток, для стимуляции иммунного ответа.

[0173] Согласно одному из аспектов Т-клеточные ответы можно стимулировать комбинацией описанных ингибиторов HIF-2α и одного или более из (i) антагониста белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибитора иммунных контрольных точек), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин-9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4, и/или (ii) агониста белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD2. Другие агенты, которые можно объединять с ингибиторами HIF-2α согласно настоящему изобретению для лечения рака, включают антагонисты ингибирующих рецепторов ЕК-клеток или агонисты активирующих рецепторов ЕК-клеток. Например, соединения, описанные в настоящем документе, можно объединять с антагонистами KIR, такими как лирилумаб. В качестве другого примера соединения,

описанные в настоящем документе, можно объединять с ленватинибом или кабозантинибом.

[0174] Другие агенты для способов комбинированной терапии включают агенты, которые подавляют или истощают макрофаги или моноциты, включая, но не ограничиваясь указанными, антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела к CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[0175] Согласно другому аспекту описанные ингибиторы HIF-2 α можно применять совместно с одним или более агентами-агонистами, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы, блокирующими агентами, которые ослабляют передачу сигнала через ингибирующие рецепторы, антагонистами и одним или более агентами, которые увеличивают число противоопухолевых Т-клеток, агентами, которые ослабляют характеристические иммуносупрессорные пути в опухолевой микросреде (например, блокируют вовлечение ингибирующих рецепторов (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), истощают или подавляют Treg (например, с применением моноклонального антитела к CD25 (например, даклизумаба) или истощения ex vivo гранулами с антителом к CD25) или обращают вспять/предотвращают анергию или истощение Т-клеток), и агентами, которые инициируют активацию врожденного иммунитета и/или воспаления в участках опухолей.

[0176] Согласно одному из аспектов иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CTLA-4, такой как антагонистическое антитело к CTLA-4. Подходящие антитела к CTLA-4 включают, например, ЕРВОЙ (ипилимумаб) или тремелимумаб.

[0177] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1, такой как антагонистическое антитело к PD-1. Подходящие антитела к PD-1 включают, например, ОПДИВО® (ниволумаб), КЕЙТРУДА® (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493). Иммуноонкологический агент также может включать пидилизумаб (CT-011), хотя его специфичность в отношении связывания PD-1 ставится под сомнение. Другим подходом для нацеленного воздействия на рецептор PD-1 является рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC),

слитого с Fc-областью IgG1, называемый AMP-224. В другом варианте реализации агент представляет собой зимберелимаб.

5 [0178] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-L1, такой как антагонистическое антитело к PD-L1. Подходящие антитела к PD-L1 включают, например, ТЕЦЕНТРИК® (атезолизумаб; MPDL3280A; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

10 [0179] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой антагонист LAG-3, такой как антагонистическое антитело к LAG-3. Подходящие антитела к LAG3 включают, например, BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218) или IMP-731, или IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273).

[0180] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD137 (4-1BB), такой как агонистическое антитело к CD137. Подходящие антитела к CD137 включают, например, урелумаб и PF-05082566 (WO12/32433).

15 [0181] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR, такой как агонистическое антитело к GITR. Подходящие антитела к GITR включают, например, BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) и МК-4166 (WO11/028683).

20 [0182] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40, такой как агонистическое антитело к OX40. Подходящие антитела к OX40 включают, например, MEDI-6383 или MEDI-6469.

[0183] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой антагонист OX40L, такой как антагонистическое антитело к OX40. Подходящие антагонисты OX40L включают, например, RG-7888 (WO06/029879).

25 [0184] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD40, такой как агонистическое антитело к CD40. В еще одном варианте реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CD40, такой как

антагонистическое антитело к CD40. Подходящие антитела к CD40 включают, например, лукатумумаб или дацетузумаб.

[0185] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27, такой как агонистическое антитело к CD27. Подходящие антитела к CD27
5 включают, например, варлилумаб.

[0186] Согласно другому аспекту иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к В7Н3) (WO11/109400).

[0187] В настоящее изобретение включены фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше агентов.

10 **[0188]** Примеры терапевтических агентов, подходящих для комбинированной терапии для лечения сердечно-сосудистых и/или метаболических заболеваний, нарушений и состояний, включают статины (например, КРЕСТОР®, ЛЕСКОЛ®, ЛИПИТОР®, МЕВАКОР®, ПРАВАКОЛ® и ЗОКОР®), которые ингибируют ферментный синтез холестерина; смолы-секвестранты желчных кислот (например, КОЛЕСТИД®, ЛО-
15 ХОЛЕСТ®, ПРЕВАЛИТ®, КВЕСТРАН® и ВЕЛХОЛ®), которые секвестрируют холестерин и предотвращают его всасывание; эзетимиб (ЗЕТИЯ®), который блокирует всасывание холестерина; фибриновую кислоту (например, ТРАЙКОР®), который снижает уровень триглицеридов и может умеренно повышать уровень ЛПВП; ниацин (например, НИАКОР®), который умеренно снижает уровень холестерина ЛПНП и триглицеридов;
20 и/или комбинацию упомянутых выше агентов (например, ВИТОРИН® (эзетимиб с симвастатином). Альтернативные способы лечения, нацеленные на холестерин, которые могут являться кандидатами для применения в комбинации с ингибиторами HIF-2α, описанными в настоящем документе, включают разные добавки и травы (например, чеснок, поликосанол и гуггул).

25 **[0189]** В настоящее изобретение включены фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из приведенных выше агентов.

[0190] Примеры терапевтических агентов, подходящих для комбинированной терапии иммунных и воспалительных заболеваний, нарушений или состояний, включают, но не ограничиваются указанными, следующее: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как аспирин, ибупрофен и другие производные пропановой кислоты (алминопрофен, беноксапрофен, буклоксовая кислота, карпрофен, фенбуфен, фенопрофен, флупрофен, флурбипрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофеновая кислота и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, ацетметацин, алклофенак, клиданак, диклофенак, фенклофенак, фенклозовая кислота, фентиазак, флуорофенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, зидометацин и зомепирак), производные фенаминовой кислоты (флуфенаминовая кислота, меклофенаминовая кислота, мефенаминовая кислота, нифлумовая кислота и толфенаминовая кислота), производные бифенилкарбоновой кислоты (дифлунизал и флуфенизал), оксикамы (изоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксикам), салицилаты (ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин) и пиразолон (апазон, бензпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенилбутазон). Другие комбинации включают ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2).

[0191] Другие активные агенты для комбинации включают стероиды, такие как преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, бетаметазон, дексаметазон или гидрокортизон. Указанная комбинация может быть особенно предпочтительной, так как один или более нежелательных эффектов стероида могут быть понижены или даже устранены благодаря снижению требуемой дозы стероида.

[0192] Дополнительные примеры активных агентов, которые можно применять в комбинациях для лечения, например, ревматоидного артрита, включают противовоспалительные препараты, подавляющие цитокины (CSAID); антитела к или антагонисты других цитокинов или факторов роста человека, например, ФНО, LT, IL-10, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, ЕМАР-II, ГМ-КСФ, FGF или PDGF.

[0193] Конкретные комбинации активных агентов могут воздействовать, блокируя их, на разные точки каскада аутоиммунных и последующих воспалительных реакций, и включают

антагонисты ФНО, такие как химерные, гуманизированные или человеческие антитела к ФНО, РЕМИКЕЙД®, ХУМИРА®, фрагменты антитела к ФНО (например, CDP870) и растворимые рецепторы p55 или p75 ФНО, их производные, p75TNFR1gG (ЭНБРЕЛ®) или p55TNFR1gG (ленерцепт), растворимый рецептор IL-13 (sIL-13), а также ингибиторы ФНОα-превращающего фермента (TACE); аналогично, могут быть эффективны ингибиторы IL-1 (например, ингибиторы интерлейкин-1-превращающего фермента). Другие комбинации включают интерлейкин 11, антитела к P7 и гликопротеиновый лиганд Р-селектина (PSGL). Другие примеры агентов, подходящих для комбинации с ингибиторами HIF-2α, описанных в настоящем документе, включают интерферон-131a (АВОНЕКС®); интерферон-131b (БЕТАСЕРОН®); копаксон; гипербарический кислород; внутривенный иммуноглобулин; кладрибин; и антитела к или антагонисты других цитокинов или факторов роста человека (например, антитела к лиганду CD40 и CD80).

Введение

[0194] Ингибиторы HIF-2α согласно настоящему изобретению можно вводить субъекту в количестве, которое зависит, например, от задачи введения (например, желаемой степени устранения проблемы); возраста, массы тела, пола и состояния здоровья и физического состояния субъекта, которому вводят состав; способа введения; и природы заболевания, нарушения, состояния или его симптома. В режиме введения также могут учитываться наличие, природа и степень любых нежелательных эффектов, связанных с вводимым(-и) агентом(-ами). Эффективные вводимые количества и режимы введения могут быть легко определены, например, в испытаниях безопасности и испытаниях с повышением дозы, исследованиях *in vivo* (например, в животных моделях) и другими способами, известными специалисту.

[0195] В общем случае параметры введения требуют, чтобы вводимое количество было меньше количества, которое может вызывать необратимые токсические эффекты у субъекта (максимальная переносимая доза (МПД)), и не меньше количества, которое требуется для осуществления поддающегося измерению действия у субъекта. Указанные количества определяются, например, параметрами фармакокинетики и фармакодинамики, связанными с ADME, с учетом способа введения и других факторов.

[0196] Эффективная доза (ED) представляет собой дозу или количество агента, которая(-ое) обеспечивает терапевтический ответ или желаемый эффект у некоторой части субъектов, которые ее(его) принимают. «Медианная эффективная доза» или ED50 агента представляет собой дозу или количество агента, которая(-ое) обеспечивает терапевтический ответ или желаемый эффект у 50% популяции, которой ее(его) вводят. Несмотря на то, что параметр ED50 обычно используют в качестве показателя для обоснования ожидаемого эффекта агента, он не обязательно соответствует дозе, которую лечащий врач может рассматривать в качестве уместной после изучения всех соответствующих факторов. Таким образом, в некоторых случаях эффективное количество превышает расчетное значение ED50, в других ситуациях эффективное количество меньше расчетного значения ED50, и в других ситуациях эффективное количество равно расчетному значению ED50.

[0197] Кроме того, эффективная доза ингибиторов HIF-2 α согласно настоящему изобретению может представлять собой количество, которое при введении в виде одной или более доз субъекту, обеспечивает желаемый результат по сравнению со здоровым субъектом. Например, у субъекта, страдающего от конкретного нарушения, эффективная доза может представлять собой дозу, которая улучшает диагностический параметр, показатель, маркер и т.д. указанного нарушения по меньшей мере примерно на 5%, по меньшей мере примерно на 10%, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере примерно на 25%, по меньшей мере примерно на 30%, по меньшей мере примерно на 40%, по меньшей мере примерно на 50%, по меньшей мере примерно на 60%, по меньшей мере примерно на 70%, по меньшей мере примерно на 80%, по меньшей мере примерно на 90% или более чем на 90%, где 100% по определению соответствует диагностическому параметру, показателю, маркеру и т.д. у нормального субъекта.

[0198] В определенных вариантах реализации ингибиторы HIF-2 α , предложенные в настоящем изобретении, можно вводить (например, перорально) в дозировке от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг или от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в день один раз в день или чаще для достижения желаемого терапевтического эффекта.

[0199] Для введения перорального агента композиции могут быть обеспечены в виде таблеток, капсул и т.д., содержащих от 1,0 до 1000 миллиграммов активного ингредиента, более конкретно от 1 до 100 миллиграммов или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35 или 40 миллиграммов, которые вводят раз в день.

- 5 [0200] В определенных вариантах реализации дозировка желаемого ингибитора HIF-2 α содержится в «стандартной лекарственной форме». Фраза «стандартная лекарственная форма» относится к физически дискретным единичным формам, причем каждая единичная форма содержит предварительно конкретное количество ингибитора HIF-2 α , как отдельно, так и в комбинации с одним или более дополнительными агентами, достаточное для
- 10 обеспечения желаемого действия. Следует понимать, что параметры стандартной лекарственной формы зависят от конкретного агента и эффекта, которого требуется достичь.

Наборы

- [0201] В настоящем изобретении также предложены наборы, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или содержащие его фармацевтические композиции. Наборы в общем случае имеют форму физической структуры, в которой размещены разные компоненты, такой как описано далее, и могут применяться, например, для реализации способов, описанных выше, на практике.
- 15

- [0202] Набор может включать одно или более соединений, описанных в настоящем документе (обеспеченных, например, в стерильном контейнере), которые могут иметь форму фармацевтической композиции, подходящей для введения субъекту. Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть обеспечены в форме, готовой к применению (например, в виде таблетки или капсулы), или в форме, требующей, например, перерастворения или разбавления (например, порошок) перед введением. Если соединения,
- 20
- 25 описанные в настоящем документе, присутствуют в форме, которая требует перерастворения или разбавления потребителем, то набор также может включать разбавители (например, стерильную воду), буферы, фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества и т.д., упакованные совместно с соединениями, описанными в

настоящем документе, или отдельно от них. Если подразумевается комбинированная терапия, то набор может содержать несколько агентов по отдельности, или же они могут быть предварительно объединены в наборе. Каждый компонент набора может быть заключен внутри отдельного контейнера, или все разные контейнеры могут присутствовать в одной упаковке. Набор согласно настоящему изобретению может быть выполнен для удовлетворения условий, необходимых для надлежащего хранения размещенных в нем компонентов (например, охлаждения или заморозки).

[0203] Набор может содержать этикетку или листок-вкладыш, включающую(-ий) информацию, описывающую компоненты, присутствующие в наборе, и инструкции по их применению (например, параметры введения, клиническую фармакологию активного(-ых) ингредиента(-ов), включая механизм действия, фармакокинетику и фармакодинамику, нежелательные явления, противопоказания и т.д.). Этикетки или вкладыши могут включать информацию от производителя, такую как номер партии и дату истечения срока годности. Этикетка или листок-вкладыш может быть, например, интегрирован(-а) в физическую структуру, в которой размещаются компоненты, содержаться отдельно внутри физической структуры или прикреплен(-а) к компоненту набора (например, к ампуле, пробирке или флакону).

[0204] Этикетки или вкладыши могут дополнительно включать или быть интегрированы в машиночитаемый носитель информации, такой как диск (например, жесткий диск, карта, дисковое запоминающее устройство), оптический диск, такой как CD- или DVD-ROM/RAM, DVD, MP3, магнитная лента или электрический носитель информации, такой как RAM и ROM или их гибридные формы, такие как магнитный/оптический носитель информации, FLASH-носитель или карты памяти. В некоторых вариантах реализации фактические инструкции в наборе отсутствуют, но обеспечены средства для получения инструкций из удаленного источника, например, сети Интернет.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

[0205] Следующие примеры представлены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание способов создания и применения

настоящего изобретения, и не предназначены для ограничения объема информации, которую авторы рассматривают в качестве изобретения, также они не указывают на то, что эксперименты, приведенные далее, были проведены, или что далее приведены все эксперименты, которые могут быть проведены. Следует понимать, что типовые описанные
5 процедуры, представленные в настоящем времени, не обязательно были проведены, но, напротив, описанные процедуры могут быть проведены для получения данных и прочей информации, описанной в настоящем документе. Предпринимались усилия для обеспечения точности используемых числовых величин (например, количеств, температуры и т.д.), но необходимо учитывать некоторые ошибки и погрешности
10 экспериментов.

[0206] Если не указано иное, что доли представляют собой массовые доли, молекулярная масса представляет собой среднемассовую молекулярную массу, температура указана в градусах Цельсия (°C), и давление равно или примерно равно атмосферному. Используются стандартные сокращения, включая следующее: wt = дикий тип; bp = пара(-ы) оснований; kb
15 = тысяча пар оснований; nt = нуклеотид(-ы); а.к. = аминокислота(-ы); с = секунда(-ы); мин = минута(-ы); ч = час(-ы); нг = нанограмм; мкг = микрограмм; мг = миллиграмм; г = грамм; кг = килограмм; дл = децилитр; мкл = микролитр; мл = миллилитр; л = литр; мкМ = микромолярный; mM = миллимолярный; М = молярный; кДа = килодальтон; в.м. = внутримышечный(-о); и.п. = интраперитонеальный(-о); п.к. = подкожный(-о); QD = раз в
20 день; BID = два раза в день; QW = раз в неделю; QM = раз в месяц; ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография; МТ = масса тела; ед. = единица; н.з. = статистически не значимо; ФБР = фосфатный буферный раствор; ИГХ = иммуногистохимия; DMEM = среда Игла в модификации Дульбекко; ЭДТА = этилендиаминтетрауксусная кислота.

25 **Материалы и способы**

[0207] Следующие общие материалы и способы применялись, в случаях, где это указано, или могут применяться в приведенных ниже примерах:

[0208] Стандартные способы молекулярной биологии описаны в научной литературе (см., например, Sambrook and Russell (2001) *Molecular Cloning*, 3е изд., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.; и Ausubel, et al. (2001) *Current Protocols in Molecular Biology*, тома 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, N.Y., в которой описано
5 клонирование в бактериальных клетках и мутагенез ДНК (том 1), клонирование в клетках млекопитающих и дрожжах (том 2), гликоконъюгаты и экспрессия белков (том 3) и биоинформатика (том 4)).

[0209] В научной литературе описаны способы очистки белков, включая иммунопреципитацию, хроматографию, электрофорез, центрифугирование и
10 кристаллизацию, а также химический анализ, химическая модификация, посттрансляционная модификация, получение слитых белков и гликозилирование белков (см., например, Coligan, et al. (2000) *Current Protocols in Protein Science*, тома 1-2, John Wiley and Sons, Inc., NY).

[0210] Если в литературе содержится исследование или процедура эксперимента, то
15 указанное исследование или процедура можно рассматривать в качестве альтернативы для оценки соединений, описанных в настоящем документе.

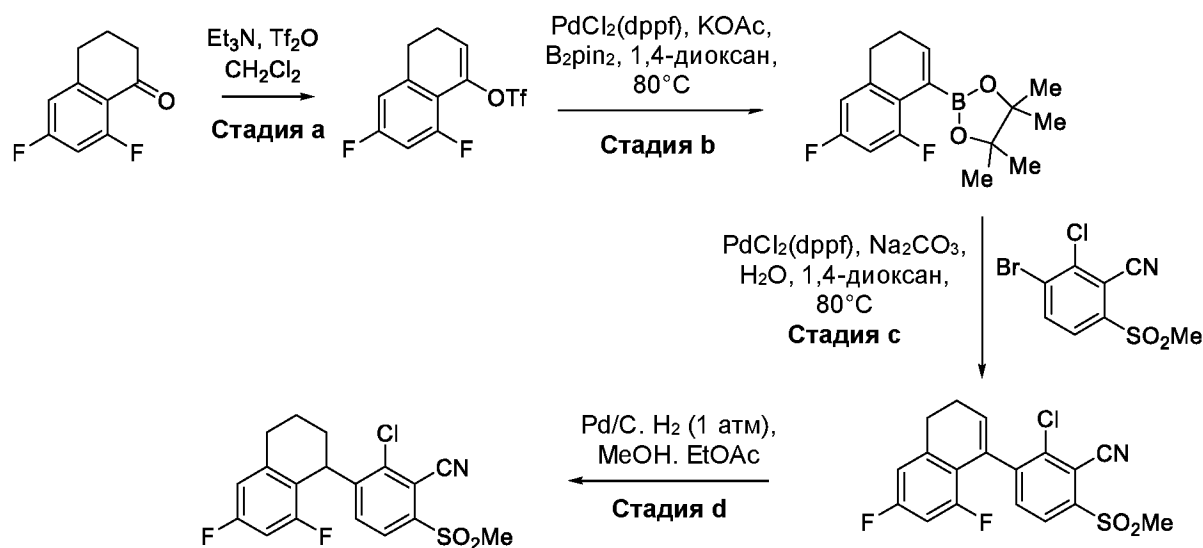
[0211] Все взаимодействия проводили с использованием вкладыша магнитной мешалки с тефлоновым покрытием при указанной температуре и в инертной атмосфере, если это
20 указано. Прохождение взаимодействия отслеживали путем ТСХ (силикагель 60, с флуоресцентным индикатором F254, визуализировали при помощи коротковолновой/длинноволновой УФ лампы) и/или ЖХМС (система ЖХМС Agilent 1100 серии, УФ детектирование при 254 нм, использовали двойную систему растворителей [0,1% ТФУК в MeCN/0,1% ТФУК в H₂O] и одну из следующих колонок: Agilent Eclipse Plus C18 [3,5 мкм, 4,6 мм внутр. диам. x 100 мм]). Флэш-хроматографию проводили на силикагеле с
25 использованием автоматизированной системы (CombiFlash RF+ производства Teledyne ISCO) при длинах волн детектирования 254 и 280 нм. Обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ проводили на системе ВЭЖХ Agilent 1260 Infinity Series. Элюировали образцы с градиентом с использованием двойной системы растворителей (0,1% ТФУК в MeCN/0,1% ТФУК в H₂O) на колонке Gemini C18 110 Å (21,2 мм внутр. диам. x 250 мм), детектирование

при 254 нм. Концентрировали конечные соединения, полученные путем ВЭЖХ. Указанные выходы соответствуют выходу выделенного вещества, если не указано иное. Все исследуемые соединения очищали до чистоты $\geq 95\%$ при определении путем ЖХМС (система ЖХМС Agilent 1100, УФ детектирование при 254 нм, использовали двойную систему растворителей [0,1% ТФУК в MeCN/0,1% ТФУК в H₂O] и следующую колонку: колонка Agilent Eclipse Plus C18 [3,5 мкм, 4,6 мм внутр.диам. x 100 мм]). Спектры ¹H ЯМР получали на спектрометре Varian 400 МГц, оборудованном магнитом Oxford AS400. Химические сдвиги (δ) указаны в миллионных долях (ppm) относительно остаточного недейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта.

10

Примеры

Пример 1: 2-хлор-3-(6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6-метансульфонилбензонитрил



[0212] **Стадия а:** Растворяли 6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-он (500 мг, 2,74 ммоль) в CH_2Cl_2 (11 мл, 0,25 М) и барботировали полученный раствор газообразным азотом в течение 5 минут. Добавляли триэтиламин (574 мкл, 1,5 экв.) и охлаждали раствор до 0°C , после чего добавляли Tf_2O (691 мкл, 1,5 экв.). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Гасили реакцию в

растворе водой, экстрагировали CH_2Cl_2 и сушили полученный органический слой над Na_2SO_4 , и концентрировали на Целите. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле (градиент, от 0% до 20% этилацетата в гексанах) с получением целевого 5,7-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-1,2-дигидронафталина (470 мг, выход 54%) в виде маслянистого вещества.

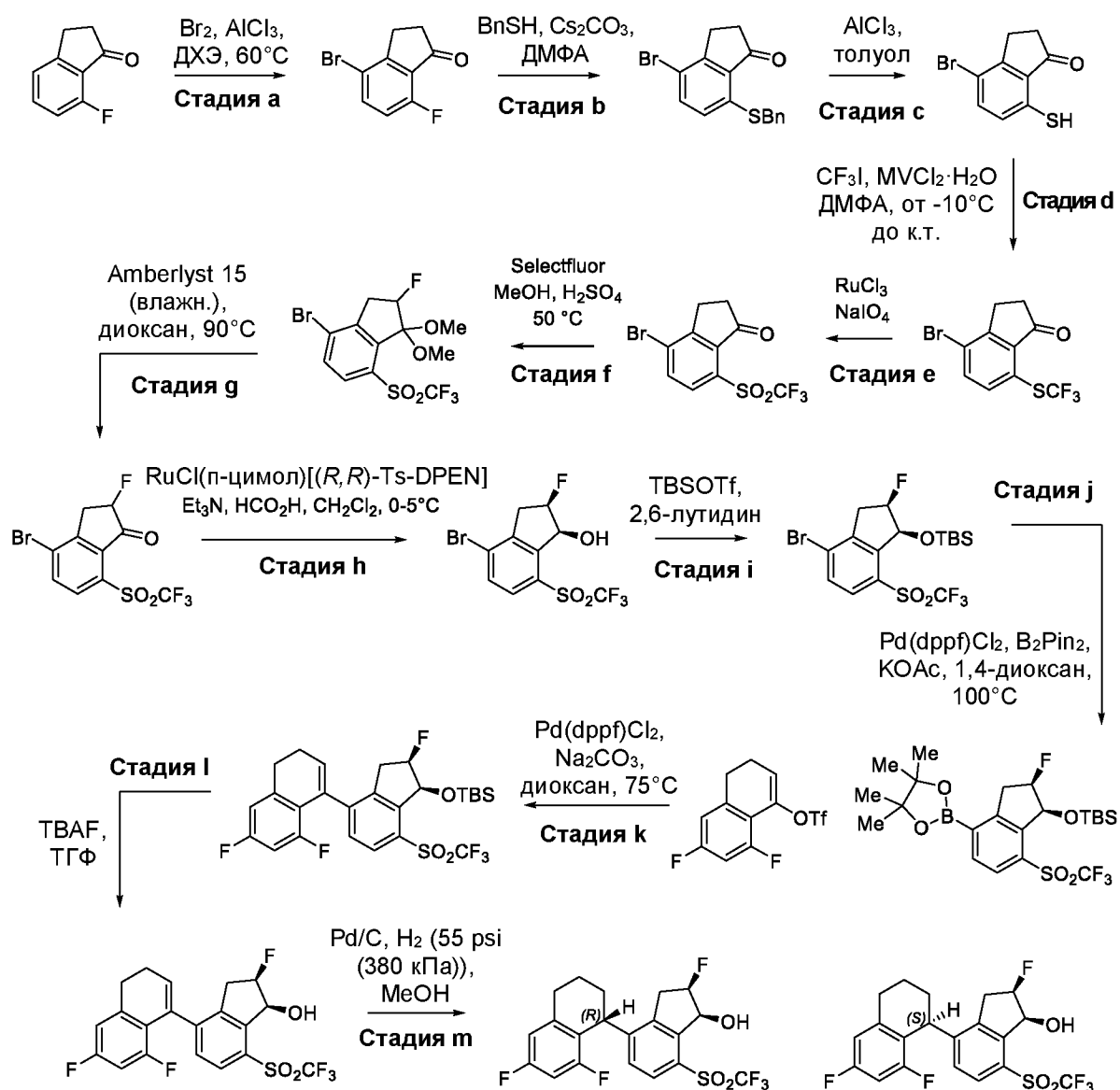
[0213] Стадия b: В пробирку помещали алкенилтрифлат, полученный на стадии а (2,50 г, 7,96 ммоль, 1,0 экв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (872 мг, 1,19 ммоль, 15 мол.%), B_2pin_2 (2,82 г, 11,1 ммоль, 1,4 экв.), KOAc (1,72 г, 17,5 ммоль, 2,2 экв.) и 1,4-диоксан (20 мл). Закрывали пробирку крышкой и продували реакционную смесь N_2 в течение 2 минут. Грели реакционную смесь при 80°C и перемешивали в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь, фильтровали и концентрировали на Целите. Очистка путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от гексана до 10% EtOAc) приводила к получению пинаколового эфира алкенилбороновой кислоты в виде коричневого маслянистого вещества (1,16 г, 3,97 ммоль, 50%).

[0214] Стадия c: В пробирку, содержащую продукт стадии b (100 мг, 0,342 ммоль, 1,0 экв.), добавляли 3-бром-2-хлор-6-(метилсульфонил)бензонитрил (100 мг, 0,342 ммоль, 1,0 экв.), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (25 мг, 0,034 ммоль, 10 мол.%), 1,4-диоксан (1 мл) и 1*M* водн. раствор Na_2CO_3 (0,7 мл). Закрывали пробирку крышкой и продували N_2 в течение 2 минут. Грели реакционную смесь при 80°C и перемешивали в течение 1,5 часа. После завершения взаимодействия охлаждали реакционную смесь, разбавляли нас. водн. раствором NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл). Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством ДХМ (2×20 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (40 мл) и сушили над MgSO_4 . Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем флэш-хроматографии (SiO_2 , градиент от гексана до 50% EtOAc) приводили к получению продукта перекрестного сочетания в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии (58,6 мг, 0,154 ммоль, 45%, ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$, расчет 380,0, эксперимент 380,1).

[0215] Стадия d: В пробирку, содержащую продукт стадии c (58,6 мг, 0,154 ммоль, 1,0 экв.), добавляли Pd/C (10% Pd , 25 мг). Вакуумировали пробирку и повторно наполняли N_2 ($\times 3$). Добавляли MeOH (1 мл) и EtOAc (1 мл) и продували реакционную смесь N_2 в

течение 2 минут, затем перемешивали при комнатной температуре под давлением 1 атм N_2 в течение 16 часов. Продували реакционный сосуд струей N_2 и фильтровали смесь через Целит, промывая EtOAc. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент от 20 до 100% смеси ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% ТФУК) приводили к получению продукта в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,95 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,10 – 6,98 (m, 2H), 4,79 – 4,72 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,75 – 1,63 (m, 1H), 1,62 – 1,47 (m, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{18}H_{14}ClF_2NO_2S$, расчет 382,0, эксперимент 382,1.

- 10 **Пример 2а/в: (1*S*,2*R*)-4-[*R*-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафт-1-ил]-2-фтор-7-(трифторметилсульфонил)-1-инданол**



5 [0216] **Стадия а:** В суспензию 7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (10,0 г, 66,6 ммоль) и трихлорида алюминия (22,2 г, 166,5 ммоль, 2,5 экв.) в 1,2-дихлорэтано (190 мл, 0,35M) по каплям добавляли бром (3,58 мл, 70 ммоль, 1,05 экв.). Нагревали полученный раствор до 60°C в течение трех часов, после чего охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и выливали в лед. Экстрагировали реакционную смесь МТБЭ, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в 1:1 растворе CH_2Cl_2 :гексаны) с получением 4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она.

- 5 [0217] **Стадия b:** В суспензию 4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (17,0 г, 74,3 ммоль) и Cs_2CO_3 (26,6 г, 81,7 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (372 мл, 0,2 М) добавляли бензилмеркаптан (9,24 г, 8,71 мл, 1,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. Осаждали целевой продукт из раствора, добавляя 1,5 л воды, и сушили в глубоком вакууме в течение ночи. Использовали полученный неочищенный продукт (23,1 г, выход 93%) без дополнительной очистки.
- 10 [0218] **Стадия c:** Суспендировали неочищенный простой тиоэфир, полученный на стадии b (23,1 г, 69,2 ммоль), в толуоле (692 мл, 0,1М). Добавляли трихлорид алюминия (10,2 г, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Через три часа добавляли дополнительную порцию трихлорида алюминия (3,6 г, 27 ммоль, 0,4 экв.). Еще через три часа гасили реакцию водой, экстрагировали смесь этилацетатом и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в 1:3 растворе CH_2Cl_2 в гексанах) с получением целевого тиофенола в виде желтого твердого вещества (13,4 г, выход 80%).
- 15 [0219] **Стадия d:** Осторожно дегазировали раствор тиофенольного продукта стадии c (6,7 г, 27,6 ммоль) и гидрата дихлорида метилвиологена (710 мг, 0,1 экв.) в ДМФА (55 мл, 0,5М), проводя три цикла замораживания-вакуумирования-размораживания в атмосфере азота. Охлаждали полученный раствор до температуры от -10 до -5°C на бане солевой раствор-лед и барботировали избыток CF_3I через реакционную смесь. Затем перемешивали
- 20 реакционную смесь в течение ночи в атмосфере CF_3I . Осторожно гасили реакцию при комнатной температуре водой (происходит выделение остаточного газообразного CF_3I , проводить с осторожностью), экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в гексанах) с получением целевого простого тиоэфира (5,21 г, выход 61%).
- 25 [0220] **Стадия e:** В раствор продукта стадии d (10,45 г, 33,6 ммоль) в MeCN (129 мл, 0,26 М относительно исходного вещества), CCl_4 (129 мл, 0,26 М относительно исходного вещества) и H_2O (258 мл, 0,13М относительно исходного вещества) добавляли трихлорид рутения (697 мг, 3,36 ммоль, 0,1 экв.), затем периодат натрия (29,6 г, 138,4 ммоль, 4,12 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа и

после завершения экстрагировали CH_2Cl_2 ($\times 2$). Промывали объединенные органические слои насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, промывали соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, после чего концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в 1:3 растворе CH_2Cl_2 в гексанах) с получением сульфона в качестве продукта в виде белого твердого вещества (10,53 г, выход 91%). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}_3\text{S}$; расчет 342,9, эксперимент 342,9.

[0221] Стадия f: Нагревали раствор сульфоновидного продукта стадии e (3,5 г, 10,2 ммоль) и Selectfluor (4,32 г, 12,2 ммоль, 1,2 экв.) в метаноле (102 мл, 0,1М) до 50°C. Добавляли серную кислоту (27 мкл, 5 мол.%) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 48 часов. Затем разбавляли раствор диэтиловым эфиром, отфильтровывали полученный белый осадок и отбрасывали. Концентрировали органический раствор и очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в 1:3 растворе CH_2Cl_2 в гексанах) с получением диметилацетата в качестве продукта в виде белого твердого вещества (3,57 г, выход 87%).

[0222] Стадия g: Нагревали раствор ацетального продукта стадии f (3,18 г, 7,8 ммоль) и влажного Amberlyst 15 (4,77 г, 150 масс.%) в диоксане (31 мл, 0,2 М) до 90°C в течение ночи. После завершения удаляли полимерные гранулы путем фильтрования и очищали концентрированное неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в 1:3 растворе CH_2Cl_2 в гексанах) с получением целевого фторированного кетона (2,33 г, выход 83%).

[0223] Стадия h: Барботировали раствор индановидного продукта стадии g (2,5 г, 6,93 ммоль) в дихлорметане (28 мл, 0,25М) газообразным азотом, после чего добавляли муравьиную кислоту (783 мкл, 956 мг, 20,8 ммоль, 3 экв.) и триэтиламин (1,94 мл, 1,41 г, 13,9 ммоль, 2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Добавляли $\text{RuCl}(\text{п-цимол})[(R,R)\text{-Ts-DPEN}]$ (44,5 мг, 0,07 ммоль, 0,01 экв.) и перемешивали реакционную смесь как минимум в течение 12 часов при 0-5°C. После достижения полной конверсии гасили реакцию насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали смесь CH_2Cl_2 . Концентрировали объединенные органические слои и очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в 1:1 растворе CH_2Cl_2 :гексаны) с получением целевого инданол (2,0 г,

выход 80%) в качестве единственного диастереомера. Энантиомерный избыток указанного вещества составлял 98% при определении путем хиральной ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, 20% iPrOH/гексаны, изократический режим, 20 минут), для сравнения при восстановлении 2-фторинданона боргидридом натрия получали рацемический образец.

5 [0224] **Стадия i:** В раствор хирального инданола, полученного на стадии h (1,01 г, 2,75 ммоль), в CH₂Cl₂ (11 мл, 0,25M) добавляли 2,6-лутидин (800 мкл, 6,9 ммоль, 2,5 экв.) и TBSOTf (791 мкл, 3,44 ммоль, 1,25 экв.) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения концентрировали реакционную смесь непосредственно на Целите и очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в гексанах) с получением простого TBS эфира (1,35 г, выход 100%).

15 [0225] **Стадия j:** Объединяли простой TBS эфир, продукт стадии i (674 мг, 1,41 ммоль), с B₂Pin₂ (457 мг, 1,8 ммоль, 1,3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (103 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.) и ацетатом калия (213 мг, 3 ммоль, 2,2 экв.) в диоксане (14 мл, 0,1M) и нагревали полученный раствор до 100°C в течение трех часов. Концентрировали реакционный раствор и очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 30% этилацетата в гексанах) с получением целевого пинаколборонового эфира (638 мг, выход 86%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

20 [0226] **Стадия k:** Объединяли бороновый эфир, продукт стадии j (1,64 г, 3,13 ммоль), с 5,7-дифтор-4-(трифторметилсульфонилокси)-1,2-дигидронафталином (1,18 г, 3,75 ммоль, 1,2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (227 мг, 0,31 ммоль, 0,1 экв.) и карбонатом натрия (2M, водн., 3,13 мл, 2,0 экв.) в диоксане (31 мл, 0,1M) и нагревали до 75°C в течение трех часов. После завершения концентрировали реакционную смесь на Целите и очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в гексанах) с получением целевого алкенового продукта (1,42 г, выход 86%) в виде бесцветной смолы.

25 [0227] **Стадия l:** В охлажденный раствор продукта стадии k (113 мг, 0,2 ммоль) добавляли TBAF (0,1M в ТГФ, 0,3 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C и оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды. Через 2 часа концентрировали реакционную смесь на

Целите и очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в гексанах) с получением свободного инданола, (1*S*,2*R*)-4-(6,8-дифтор-3,4-дигидронафт-1-ил)-2-фтор-7-(трифторметилсульфонил)-1-инданола (33,7 мг, выход 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,92 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,81 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,56 (ddd, *J* = 11,3, 8,7, 2,6 Гц, 1H), 6,15 (dd, *J* = 4,9, 4,9 Гц, 1H), 5,58-5,51 (ушир. m, 1H), 5,28-5,08 (m, 1H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,92-2,79 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 2H). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₀H₁₄F₆O₃S; расчет 471,0, эксперимент 471,0.

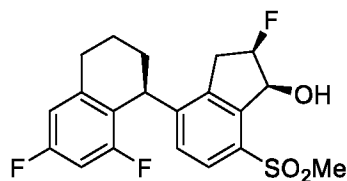
[0228] Стадия m: Растворяли инданольный продукт стадии l в метаноле (700 мкл, 0,1M) и добавляли к палладию на углеродной подложке (3 мг, 10% Pd по массе) в атмосфере азота.

Помещали реакционную смесь в атмосферу водорода при 55 psi (380 кПа) и перемешивали на встряхивателе Парра в течение ночи. Разделяли полученные диастереомеры путем колоночной хроматографии (силикагель, 100% толуола) с получением (1*S*,2*R*)-4-[*R*-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафт-1-ил]-2-фтор-7-(трифторметилсульфонил)-1-инданола

(пример 2a) в качестве менее полярного диастереомера. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,76 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,75 (ушир. d, *J* = 10,0 Гц, 1H), 6,58 (dd, *J* = 9,8 Гц, 1H), 5,59-5,55 (m, 1H), 5,41-5,23 (m, 1H), 4,41-4,36 (ушир. m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,12 (d, *J* = 4,1 Гц, 1H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 2H). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₀H₁₆F₆O₃S; расчет 473,1, эксперимент 473,1. Выделяли (1*S*,2*R*)-4-[*S*-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафт-1-ил]-2-фтор-7-(трифторметилсульфонил)-1-инданол

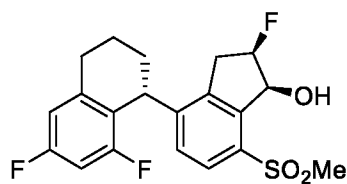
(пример 2b) в качестве более полярного диастереомера. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,62-6,54 (m, 1H), 5,60 (td, *J* = 5,0, 3,7 Гц, 1H), 5,47-5,24 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 1H), 3,50-3,27 (m, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,86-1,62 (m, 2H). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₀H₁₆F₆O₃S; расчет 473,1, эксперимент 473,1.

Пример 3: (1*S*,2*R*)-4-[(1*S*)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2-фтор-7-метансульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ол



[0229] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 2**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,71 – 7,67 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,55 (ddd, $J = 2,1, 9,2, 18,4$ Гц, 1H), 5,67 (dt, $J = 4,7, 12,4$ Гц, 1H), 5,51 – 5,33 (dq, $J = 4,7, 52,4$ Гц, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,59 (dd, $J = 4,4, 1,4$ Гц, 1H), 3,31 (dd, $J = 21,2, 4,9$ Гц, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,94 – 2,76 (m, 2H), 2,14 – 2,05 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,75 – 1,65 (m, 2H). ИЭР МС $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, расчет 379,1, эксперимент 379,1.

Пример 4: (1S,2R)-4-[(1R)-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2-фтор-7-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол

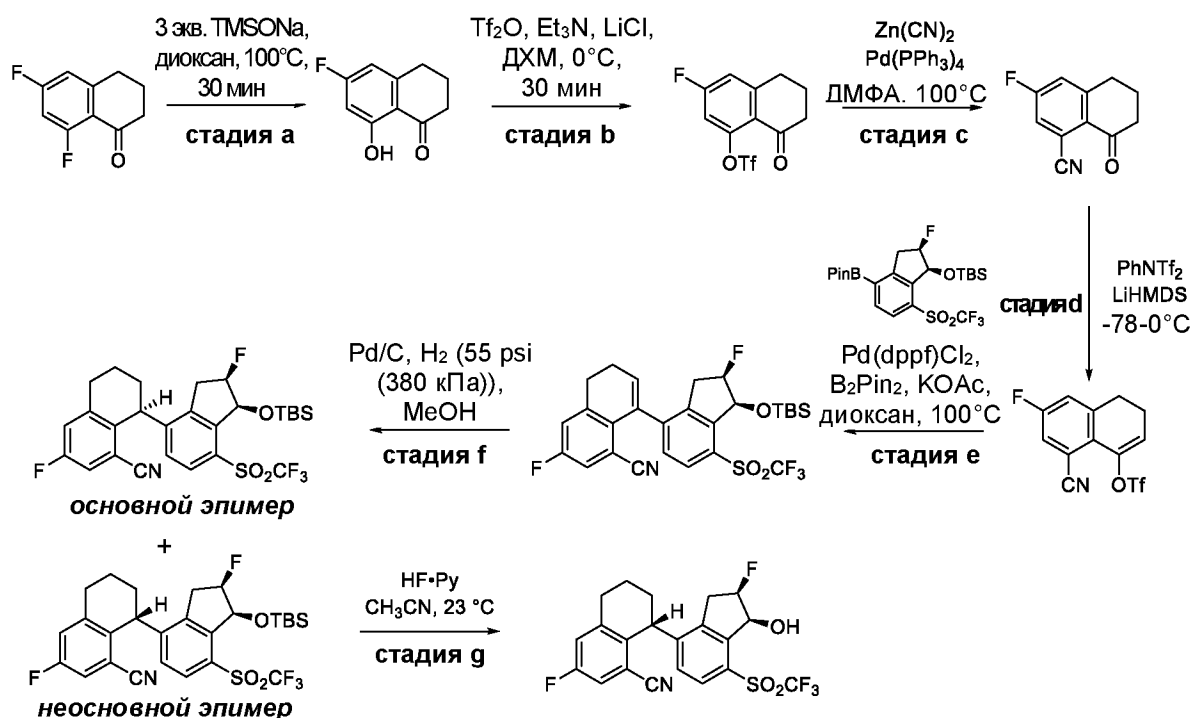


10

[0230] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 2**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,84 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,73 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6,56 (ddd, $J = 2,4, 9,1, 18,0$ Гц, 1H), 5,65 (dt, $J = 4,8, 14,4$ Гц, 1H), 5,49 – 5,31 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,66 (dd, $J = 5,1, 1,8$ Гц, 1H), 3,40 (ddd, $J = 21,6, 16,9, 3,2$ Гц, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,16 – 2,99 (m, 1H), 2,95-2,74 (m, 2H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 3H). ИЭР МС $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, расчет 379,1, эксперимент 379,1.

15

Пример 5: (8R)-3-фтор-8-((1S,2R)-2-фтор-1-гидрокси-7-((трифторметил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



- [0231] **Стадия а:** Кипятили раствор 6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-она (7 г, 38,4 ммоль) и TMSNa (14,8 г, 115,3 ммоль) в диоксане (128 мл) в условиях обратной конденсации в течение 20 минут в атмосфере азота. После израсходования исходного вещества (анализ ТСХ, 30% EtOAc в гексанах в качестве элюента, пятно целевого продукта имеет наименьшую полярность) охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl (200 мл). Экстрагировали продукт EtOAc (3×70 мл). Промывали объединенные экстракты солевым раствором (200 мл). Отделяли органическую фазу и сушили над Na₂SO₄. После удаления всего растворителя при пониженном давлении очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением 8-гидрокси-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-она в виде желтого твердого вещества (4,7 г, 26,1 ммоль, выход 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,74 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 10,4, 2,5 Гц, 1H), 6,41 (ddd, J = 9,1, 2,3, 1,2 Гц, 1H), 2,93 – 2,82 (m, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 2,14 – 1,99 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -98,95 (t, J = 9,7 Гц).

[0232] **Стадия б:** Охлаждали смесь 8-гидрокси-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-она (5,3 г, 29,4 ммоль), триэтиламина (5,3 мл, 38,2 ммоль) и LiCl (1,6 г, 38,2 ммоль) в

дихлорметане (150 мл) до 0°C. По каплям добавляли ангидрид трифторметансульфокислоты (6,4 мл, 38,2 ммоль) в течение 10 минут. Перемешивали смесь еще 30 минут, после чего наблюдали полное израсходование исходного вещества в анализе ТСХ (30% EtOAc в гексанах в качестве элюента). Затем разбавляли реакционную смесь
5 дихлорметаном (50 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (150 мл), 1M водной HCl (100 мл) и соевым раствором (150 мл). Отделяли органическую фазу и сушили над Na₂SO₄. После удаления всего растворителя при пониженном давлении очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (SiO₂,
градиент гексаны/EtOAc) с получением сложного 8-оксо-6-фтор-5,6,7,8-
10 тетрагидронафталин-1-илового эфира трифторметансульфокислоты в виде желтого маслянистого вещества (8,1 г, 25,9 ммоль, выход 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,03 (ddt, J = 8,3, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 3,10 – 2,87 (m, 2H), 2,84 – 2,58 (m, 2H), 2,30 – 2,07 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -73,66, -100,52 (t, J = 8,5 Гц).

[0233] Стадия с: Грели смесь сложного 8-оксо-6-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-илового эфира трифторметансульфокислоты (8,1 г, 25,9 ммоль), цианида цинка (2,4 г, 20,7 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (3,0 г, 0,26 ммоль) в ДМФА (65 мл) при 100°C в атмосфере азота в течение 3 часов. После полного израсходования исходного вещества, наблюдаемого в анализе ТСХ (30% EtOAc в гексанах в качестве элюента), охлаждали раствор до температуры окружающей среды и выливали в смесь EtOAc (100 мл) и воды (150 мл).
15 Фильтровали полученную суспензию через слой Целита. Отделяли органическую фазу и дополнительно экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Промывали объединенные органические фазы водой (2 × 150 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли сухой остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂,
градиент гексаны/EtOAc) с получением 8-циано-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-она
20 (4,0 г, 21,1 ммоль, выход 82%) в виде белого кристаллического вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (ddt, J = 8,0, 2,6, 0,6 Гц, 1H), 7,19 (ddt, J = 8,3, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 3,09 – 2,90 (m, 2H), 2,87 – 2,65 (m, 2H), 2,31 – 2,06 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -103,48 (t, J = 8,2 Гц).
25

[0234] **Стадия d:** Охлаждали раствор N-фенил-бис(трифторметансульфонимида) (11,3 г, 31,6 ммоль) и 8-циано-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-она (4,0 г, 21,1 ммоль) в ТГФ (105 мл) до -78°C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли 1 М раствор LiHMDS в ТГФ (21,1 ммоль, 21,1 мл) в течение 5 минут. Перемешивали полученный коричневатый
5 раствор при -78°C еще 5 минут и переносили на ледяную баню. После выдерживания в течение 30 минут при 0°C анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества. Гасили реакцию, добавляя водный раствор NH₄Cl (10 мл), затем разбавляли смесь водой (150 мл) и EtOAc (150 мл). Отделяли органическую фазу и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2 × 80 мл). Промывали объединенные органические
10 экстракты солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли сухой остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением 8-циано-6-фтор-3,4-дигидронафталин-1-ил-трифторметансульфоната (6,74 г, 21,0 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28 (dd, *J* = 8,0, 2,6 Гц, 1H), 7,17 (ddt, *J* = 8,1, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 6,30 (dd, *J* = 5,4, 4,8 Гц, 1H), 2,94
15 – 2,80 (m, 2H), 2,61 – 2,40 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -72,31, -109,26 (t, *J* = 8,0 Гц).

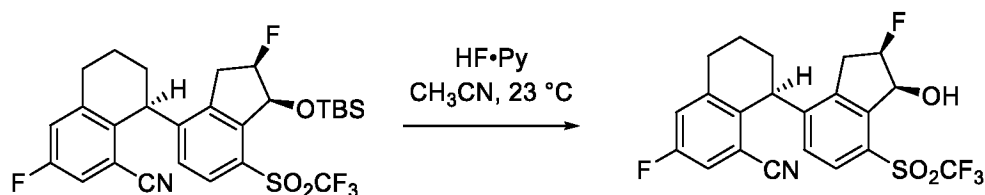
[0235] **Стадия e:** Помещали раствор 2-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-7-(трифторметилсульфонил)-4-инданил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,44 г, 0,84 ммоль) и 8-циано-6-фтор-3,4-дигидронафталин-1-ил-трифторметансульфоната (0,27 г, 0,84 ммоль) в диоксане (4,2 мл) в 30 мл пробирку. Затем последовательно добавляли
20 Pd(dppf)Cl₂ (62 мг, 0,084 ммоль) и водный карбонат натрия (2М раствор, 0,84 мл, 1,68 ммоль). Дегазировали смесь в вакууме, повторно наполняли азотом и грели при 90°C в течение 1 часа. После завершения концентрировали реакционную смесь на Целите и разделяли путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого алкенового продукта (0,401 г, 0,7 ммоль, выход 84%) в виде белой пены. ¹H ЯМР
25 (400 МГц, CDCl₃, смесь атропизомеров) δ 7,98 – 7,86 (m, *J* = 17,7, 8,2 Гц, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 0,3H), 7,43 – 7,33 (m, 0,7H), 7,22 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 1H), 6,44 – 6,36 (m, 1H), 5,64 – 5,56 (m, 1H), 5,09 – 4,71 (m, 1H), 3,34 – 3,19 (m, 0,7H), 3,01 – 2,71 (m, 3H), 2,61 – 2,25 (m, 2,3H), 0,84 (s, 9H), 0,28 – 0,07 (m, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -78,81, -111,26 (t, *J* = 7,7 Гц), -111,52 (t, *J* = 8,2 Гц), -195,20 (dd, *J* = 51,0, 11,8 Гц), -195,85 (dd, *J* = 50,9,
30 10,3 Гц).

[0236] **Стадия f:** Растворяли продукт стадии e (0,25 г, 0,44 ммоль) в сухом метаноле (15 мл) и добавляли к палладию на углеродной подложке (125 мг, 10% Pd по массе) в атмосфере азота. Помещали реакционную смесь в атмосферу водорода при 55 psi (380 кПа) и перемешивали на встряхивателе Парра в течение 4 часов. Стравливали избыток водорода, дегазировали смесь в вакууме и повторно наполняли азотом для удаления остаточного газообразного водорода. Фильтровали полученную суспензию через подложку с Целитом и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении с получением неочищенной смеси эпимеров (1:2 д.о.). Очищали неочищенную смесь, полученную на стадии f, путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением обоих эпимеров целевого продукта. **(R)-эпимер** (более полярный продукт, 70 мг, 0,12 ммоль, выход 28%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 5,01 (dddd, J = 51,2, 8,8, 6,9, 4,3 Гц, 1H), 4,58 (dd, J = 6,3, 3,0 Гц, 1H), 3,61 (dddd, J = 14,8, 12,5, 8,8, 1,0 Гц, 1H), 3,18 (dd, J = 14,8, 6,9 Гц, 1H), 3,03 – 2,93 (m, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,26 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,65 (m, 2H), 1,63 – 1,45 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), 0,17 (d, J = 2,6 Гц, 3H), 0,13 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -78,71, -112,94 (t, J = 8,2 Гц), -196,32 (dd, J = 51,1, 12,8 Гц). **(S)-эпимер** (менее полярный продукт, 120 мг, 0,21 ммоль, выход 48%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,21 – 7,07 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,63 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 5,03 (dddd, J = 51,2, 8,3, 6,8, 4,3 Гц, 1H), 4,55 (dd, J = 6,5, 3,3 Гц, 1H), 3,47 (ddd, J = 14,9, 7,0, 1,5 Гц, 1H), 3,37 – 3,20 (m, 1H), 3,09 – 2,94 (m, 1H), 2,93 – 2,78 (m, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,86 – 1,66 (m, 1H), 1,59 – 1,44 (m, 1H), 0,86 (s, 9H), 0,20 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 0,15 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -78,50, -112,92 (t, J = 8,2 Гц), -194,99 (dd, J = 51,1, 12,6 Гц).

[0237] **Стадия h:** Помещали раствор продукта стадии f (8R-эпимер, 70 мг, 0,122 ммоль) в CH₃CN (2 мл) в 3 мл пробирку, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, затем добавляли комплекс HF·Py (фтороводород ~70%, пиридин ~30%, 0,2 мл). Перемешивали полученный бесцветный раствор в течение ночи при температуре окружающей среды. После того, как анализ ТСХ указывал на полное израсходование исходного вещества, разбавляли реакционную смесь EtOAc (20 мл) и 1M водным раствором HCl (20 мл). Экстрагировали продукт EtOAc (2 × 10 мл), промывали объединенные органические экстракты водным NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и

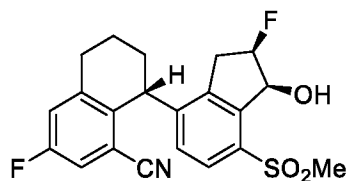
концентрировали досуха. Разделяли остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением (8*R*)-3-фтор-8-((1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-((трифторметил)сульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила (52 мг, 0,114 ммоль, выход 93%) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,56 (q, *J* = 5,1 Гц, 1H), 5,32 (dtd, *J* = 51,2, 6,4, 5,2 Гц, 1H), 4,59 (dd, *J* = 6,3, 3,2 Гц, 1H), 3,62 (dddd, *J* = 17,9, 16,1, 6,3, 1,0 Гц, 1H), 3,40 – 3,17 (m, 1H), 3,10 – 2,79 (m, 3H), 2,31 – 2,10 (m, 1H), 1,92 – 1,58 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -77,60, -112,71, -200,62 (dddd, *J* = 51,2, 16,8, 10,9, 5,5 Гц). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₁H₁₆F₅NO₃S; расчет 480,1, эксперимент 480,1

10 **Пример 6: (*S*)-3-фтор-8-((1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-((трифторметил)сульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил**



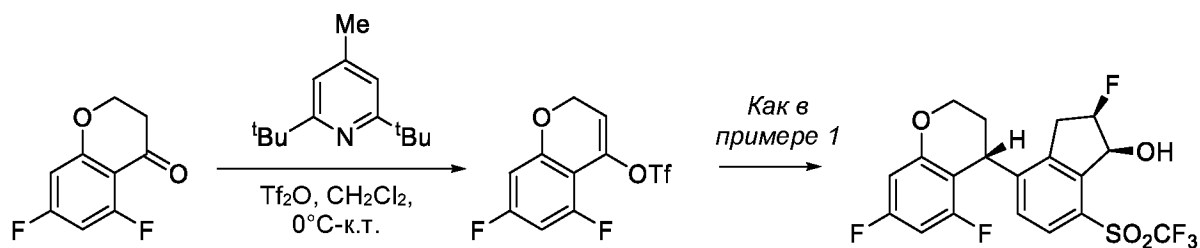
[0238] Получали указанное соединение в соответствии с протоколом, описанным в **примере 5**, из *S*-эпимера соответствующего TBS-защищенного 1-инданола (150 мг, 0,262 ммоль) и 0,4 мл комплекса HF·Py. Выделяли указанное в заголовке соединение в виде белой пены (89 мг, 0,195 ммоль, выход 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,23 – 7,05 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,61 (ddd, *J* = 6,1, 5,1, 3,9 Гц, 1H), 5,37 (dddd, *J* = 51,4, 6,6, 6,0, 5,1 Гц, 1H), 4,56 (dd, *J* = 6,4, 3,1 Гц, 1H), 3,65 – 3,49 (m, 1H), 3,47 – 3,27 (m, 1H), 3,17 (dd, *J* = 3,9, 0,7 Гц, 1H), 3,08 – 2,69 (m, 2H), 2,30 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,83 – 1,64 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -77,73, -112,69, -200,05 (dddd, *J* = 51,2, 18,3, 12,2, 6,2 Гц). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₁H₁₆F₅NO₃S; расчет 480,1, эксперимент 480,1

Пример 7: (8*S*)-3-фтор-8-((1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0239] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 5**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (dd, $J = 8,1, 0,8$ Гц, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,66 (dddd, $J = 13,0, 5,5, 4,9, 0,5$ Гц, 1H), 5,40 (dddd, $J = 52,6, 5,7, 4,9, 3,6$ Гц, 1H), 4,56 (dd, $J = 6,2, 2,9$ Гц, 1H), 3,72 – 3,40 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,15 (ddd, $J = 23,3, 17,0, 5,8$ Гц, 1H), 3,03 – 2,90 (m, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 1,85 – 1,57 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -113,22, -199,17. ИЭР МС $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3\text{S}$; расчет 426,1, эксперимент 426,1

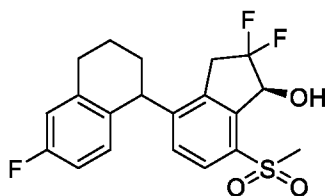
10 **Пример 8: (1S,2R)-4-[(4R)-5,7-дифтор-3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил]-2-фтор-7-трифторметансульфонил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол**



[0240] **Стадия а:** В раствор 5,7-дифторхроман-4-она (500 мг, 2,71 ммоль) в CH_2Cl_2 (12 мл, 0,2М) при 0°C добавляли 2,6-ди-*tert*-бутилметилпиридин (1,17 г, 5,69 ммоль, 2,1 экв.), затем по каплям ангидрид трифторметансульфоикислоты (860 мкл, 5,14 ммоль, 1,9 экв.).
 15 Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа, а затем нагревали до к.т. еще 1 час. После этого добавляли гексан (5 мл) для осаждения соли пиридиния и фильтровали реакционную смесь через подложку с Целитом. Удаляли растворитель в вакууме и очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в гексанах) с получением целевого винилтрифлата (754 мг, 88%) в виде желтого
 20 маслянистого вещества. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{F}_5\text{O}_4\text{S}$, расчет 316,9, эксперимент 317,2.

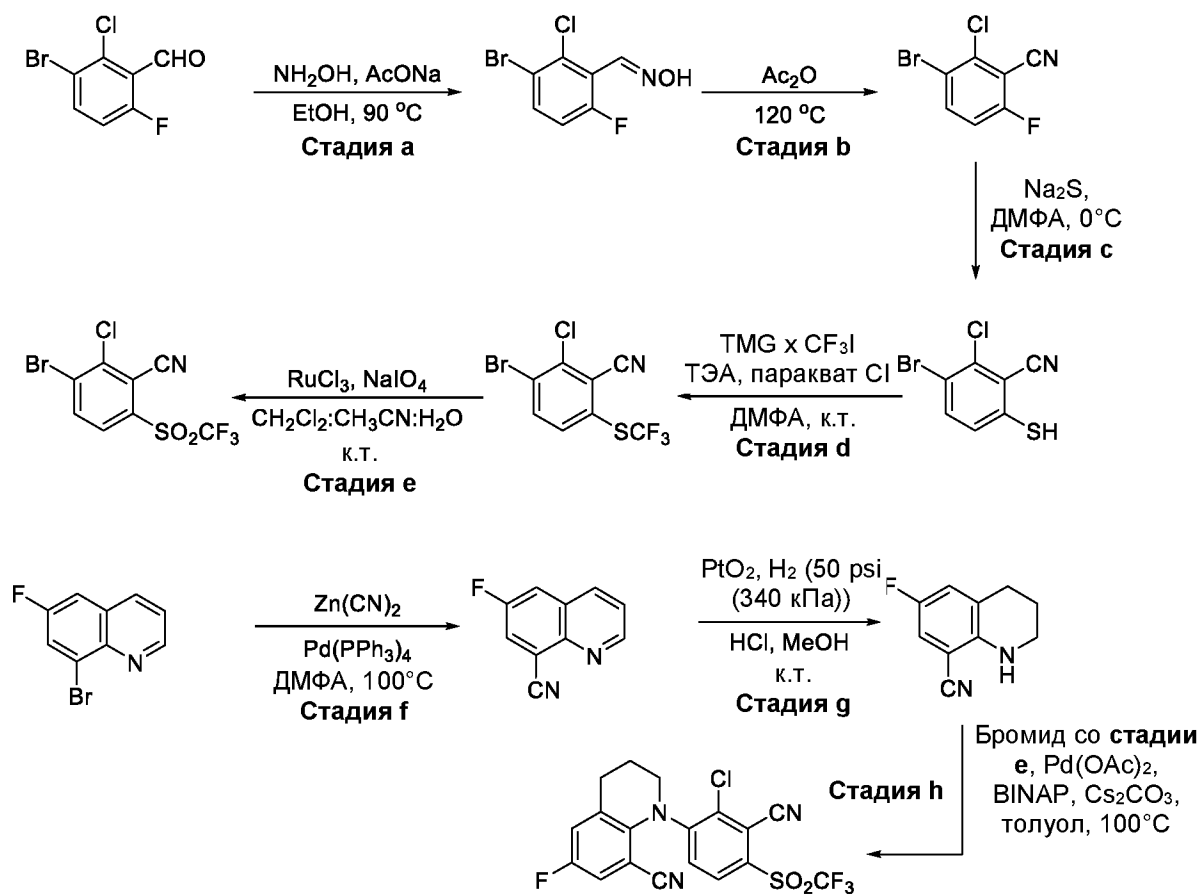
[0241] Стадия b: Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 1**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,85 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,59 – 6,45 (m, 1H), 6,45 – 6,35 (m, 1H), 5,60 (dd, $J = 6,6, 5,1$ Гц, 1H), 5,51 – 5,22 (m, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,29 – 4,14 (m, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,61 – 3,42 (m, 1H), 3,28 – 3,16 (m, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_4\text{SNa}$, расчет 475,0, эксперимент 475,0.

Пример 9: 1-[2,2-дифтор-7-(метилсульфонил)-4-инданил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин



10 **[0242]** Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 1**. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,78 (dt, $J = 8,1, 1,7$ Гц, 1H), 7,13 (dd, $J = 15,1, 8,1$ Гц, 1H), 6,89 (ddd, $J = 9,8, 2,7, 1,1$ Гц, 1H), 6,83 – 6,64 (m, 2H), 5,56 – 5,49 (m, 1H), 4,32 – 4,25 (m, 1H), 3,63 – 3,06 (m, 3H), 2,97 – 2,78 (m, 2H), 2,21 – 2,06 (m, 1H), 1,97 – 1,76 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$, расчет 380,4, эксперимент 380,1.

15 **Пример 10: 1-(2-хлор-3-циано-4-трифторметансульфонилфенил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил**



[0243] **Стадия а:** Перемешивали суспензию 3-бром-2-хлор-6-фторбензальдегида (25 г, 105,3 ммоль), $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$ (8,8 г, 126,4 ммоль, 1,2 экв.) и NaOAc (10,4 г, 126,4 ммоль, 1,2 экв.) в безводном EtOH (100 мл) в условиях обратной конденсации в течение ночи.

- 5 Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, упаривали и разбавляли остаток H_2O (300 мл). Отфильтровывали белое твердое вещество, промывали H_2O и сушили в вакууме (24,3 г, 91%). Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClFNO}$, расчет 251,9, эксперимент 251,9.

- 10 [0244] **Стадия b:** Разбавляли оксим, полученный на стадии а, ангидридом уксусной кислоты (150 мл) и перемешивали при 120°C в течение ночи, затем охлаждали и концентрировали в вакууме с получением коричневого твердого вещества (22,5 г, 99%). Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

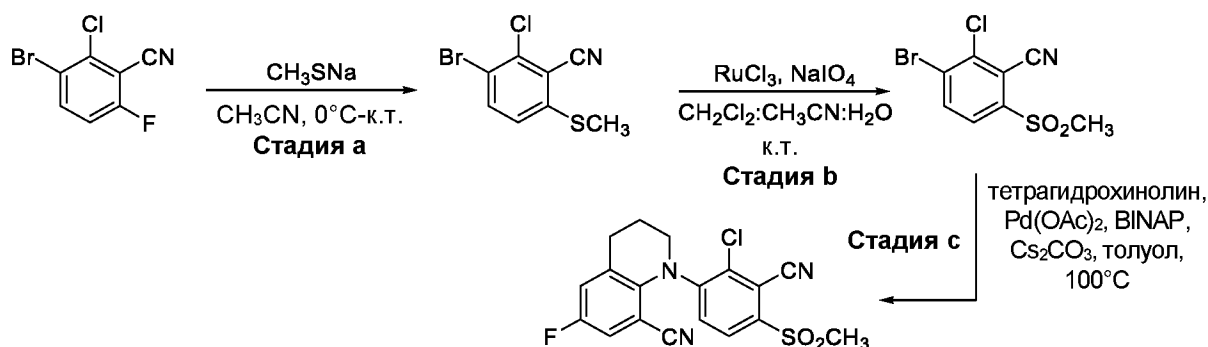
- [0245] **Стадия с:** Растворяли продукт стадии b (20 г, 85,3 ммоль) в безводном ДМФА (100 мл), охлаждали до 0°C и за один раз добавляли безводный Na₂S (6,6 г, 85,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 0°C, затем гасили реакцию H₂O (500 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 200 мл). Отбрасывали органические слои и
- 5 нейтрализовали водный слой 10% раствором KHSO₄ до pH ~ 2, и снова экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 150 мл). Сушили объединенные органические слои над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (19,1 г, 90%). ИЭР МС [M-H]⁺ для C₇H₃BrClNS, расчет 245,9, эксперимент 245,9.
- 10 [0246] **Стадия d:** Растворяли продукт стадии c (33,6 г, 135,2 ммоль) в безводном ДМФА (300 мл) и добавляли гидрат дихлорида параквата (3,5 г, 13,5 ммоль, 10 мол.%). Охлаждали смесь до 0°C и добавляли реагент трифториодметан × TMG (33,6 мл, 162,2 ммоль, 1,2 экв.), затем ТЭА (18,8 мл, 135,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 15 минут, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи.
- 15 Гасили реакцию H₂O (1500 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 300 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (2 × 100 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 30% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (19,3 г, 45%).
- 20 [0247] **Стадия e:** Растворяли продукт стадии d (18,5 г, 58,4 ммоль) в CH₂Cl₂:CH₃CN:H₂O (1:1:2; 300 мл) и добавляли NaIO₄ (50 г, 233,6 ммоль, 4 экв.), затем RuCl₃ × H₂O (394 мг, 1,75 ммоль, 3 мол.%). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа, затем разбавляли H₂O (1000 мл) и 10% раствором Na₂S₂O₃ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 300 мл). Сушили объединенные органические слои над MgSO₄,
- 25 фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества (19,4 г, 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Гц, 1H).

5 [0248] **Стадия f:** Перемешивали смесь 8-бром-6-фторхинолина (15,7 г, 69,5 ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (4,9 г, 41,7 ммоль, 0,8 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8 г, 6,9 ммоль, 10 мол.%) в безводном ДМФА (100 мл) при 100°C в течение ночи. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляли H_2O (500 мл). Отфильтровывали желтое твердое вещество, промывали H_2O и сушили в вакууме. Использовали неочищенный продукт на следующей стадии без дополнительной очистки.

10 [0249] **Стадия g:** Помещали продукт стадии f в сосуд Парра и растворяли в MeOH (300 мл) и концентрированной HCl (50 мл). Продували смесь N_2 и добавляли PtO_2 (1,56 г, 6,9 ммоль, 10 мол.%). Встряхивали реакционную смесь в атмосфере H_2 (50 psi (340 кПа)) в течение 5 часов, затем фильтровали через Целит, промывали MeOH и упаривали. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны $\rightarrow$ 30% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (5,9 г, 48% за 2 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,90 – 6,81 (m, 2H), 4,63 (ушир.s, 1H), 3,41-3,33 (m, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 2H).

15 [0250] **Стадия h:** Перемешивали смесь бромида, полученного на стадии e (200 мг, 0,57 ммоль), тетрагидрохинолина, полученного на стадии g (100 мг, 0,57 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (25 мг, 0,22 ммоль, 20 мол.%), *rac*-BINAP (87 мг, 0,14 ммоль, 25 мол.%) и Cs_2CO_3 (372 мг, 1,14 ммоль, 2 экв.) в безводном дегазированном толуоле (2 мл) при 100°C в течение 5 часов. Наносили всю реакционную смесь в картридж с силикагелем и очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны $\rightarrow$ 30% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (44 мг, 17%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,02 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 3,90 – 3,57 (m, 2H), 3,06 – 2,82 (m, 2H), 2,20 – 1,78 (m, 2H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, расчет 444,0, эксперимент 444,0.

25 **Пример 11: 1-(2-хлор-3-циано-4-метансульфонилфенил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил**



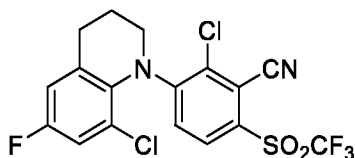
[0251] **Стадия а:** Охлаждали раствор 3-бром-2-хлор-6-фторбензонитрила (5 г, 21,3 ммоль) в безводном CH_3CN (100 мл) до 0°C , а затем за один раз добавляли CH_3SNa (1,64 г, 23,4 ммоль, 1,1 экв.). Перемешивали смесь при 0°C в течение 15 минут, затем удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Разбавляли H_2O (300 мл) и отфильтровывали продукт (белое твердое вещество, 4,6 г, 82%).

[0252] Проводили **стадию b** аналогично **примеру 10**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,30 (s, 3H).

10 [0253] Проводили **стадию с** аналогично **примеру 10** (коричневое твердое вещество, 3,5 мг, 1%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,00 – 2,81 (m, 2H), 2,10 – 1,79 (m, 2H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, расчет 390,0, эксперимент 390,0.

Пример 12: 2-хлор-3-(8-хлор-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)-6-

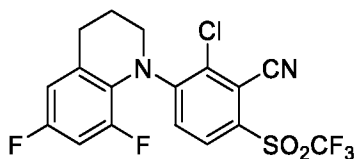
15 трифторметансульфонилбензонитрил



[0254] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 10**. (желтое твердое вещество, 130 мг, 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,00 – 6,93 (m, 1H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m,

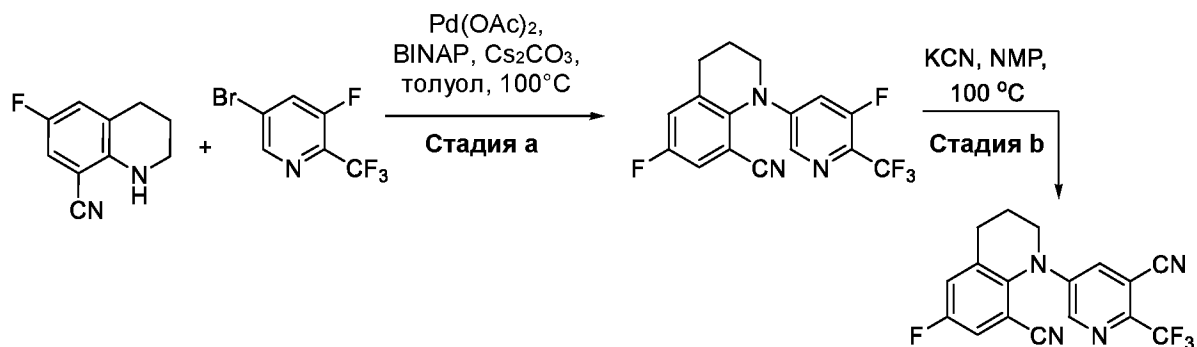
1H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₇H₁₀Cl₂F₄N₂O₂S, расчет 453,0, эксперимент 453,0.

Пример 13: 2-хлор-3-(6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил)-6-трифторметансульфонилбензонитрил



[0255] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 10**. (желтое твердое вещество, 172 мг, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,93 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,79 – 6,73 (m, 1H), 6,70 – 6,59 (m, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 2H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 2H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₇H₁₀ClF₅N₂O₂S, расчет 437,0, эксперимент 437,0.

Пример 14: 1-[5-циано-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил

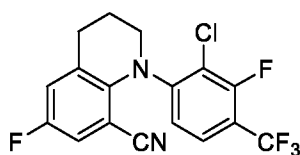


[0256] **Стадия а:** В 40 мл пробирку добавляли 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил (61 мг, 0,344 ммоль, 1,2 экв.), 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин (70 мг, 0,287 ммоль, 1,0 экв.), Pd(OAc)₂ (13 мг, 0,057 ммоль, 20 мол.%), *rac*-BINAP (45 мг, 0,072 ммоль, 25 мол.%), Cs₂CO₃ (190 мг, 0,574 ммоль, 2,0 экв.) и толуол (1,5 мл). Закрывали реакционный сосуд крышкой и продували смесь N₂ в течение 2 минут. Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь,

концентрировали на Целите и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , гексан $\rightarrow$ 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде белого твердого вещества (65 мг, 0,192 ммоль, 55%, ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3$, расчет 340,3, эксперимент 340,0).

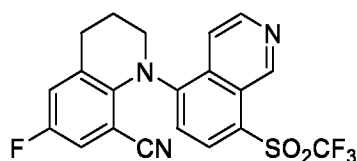
- [0257] **Стадия b:** В пробирку помещали продукт стадии а (30 мг, 0,088 ммоль, 1,0 экв.), KCN (7,0 мг, 0,097 ммоль, 1,1 экв.) и NMP (0,3 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 4 часов. Разбавляли реакционную смесь нас. водн. раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл). Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (15 мл). Объединяли органические слои, промывали H_2O (2×20 мл), солевым раствором (20 мл) и сушили над MgSO_4 . Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем флэш-хроматографии приводили к получению продукта в виде желтого твердого вещества (4,0 мг, 0,012 ммоль, 13%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,70 – 8,63 (m, 1H), 8,31 – 8,25 (m, 1H), 7,70 – 7,64 (m, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 1H), 3,86 – 3,80 (m, 2H), 2,80 (t, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,95 – 1,87 (m, 2H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_4$, расчет 347,1, эксперимент 347,0.

15 **Пример 15: 1-[2-хлор-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил**



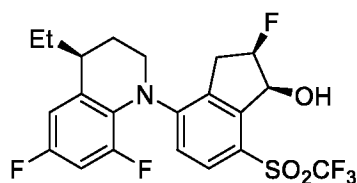
- [0258] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 14** с использованием 1-бром-2-хлор-3-фтор-4-(трифторметил)бензола. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,74 - 7,67 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 3,74 - 3,48 (m, 2H), 3,07 - 2,77 (m, 2H), 2,06 - 1,64 (m, 2H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_2$, расчет 373,0, эксперимент 373,0.

Пример 16: 6-фтор-1-[8-(трифторметилсульфонил)-5-изохинолил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-карбонитрил



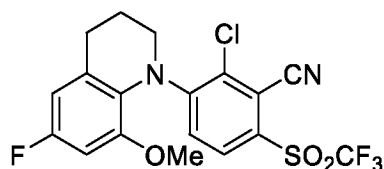
[0259] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 10**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,24 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,43 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 8,26 (dd, $J = 6,2, 0,9$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 3,87 – 3,76 (m, 2H), 3,16 – 2,94 (m, 2H), 2,08 – 1,85 (m, 2H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, расчет 436,1, эксперимент 436,1.

Пример 17: (1*S*,2*R*)-4-[(*S*)-4-этил-6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидрохинол-1-ил]-2-фтор-7-(трифторметилсульфонил)-1-инданол



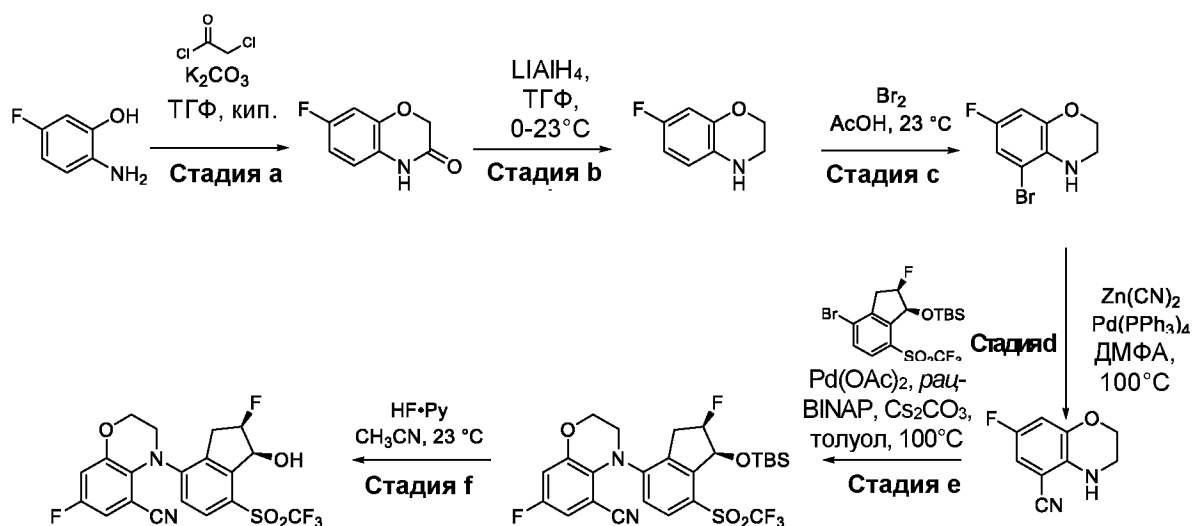
[0260] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 19**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,77 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,00 (s, 0H), 6,83 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6,70 (ddd, $J = 11,0, 8,3, 2,6$ Гц, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,18 (d, $J = 50,8$ Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,00 (ушир. m, 2H), 2,84 (p, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,81 (ушир. m, 2H), 1,60 (dq, $J = 14,5, 7,5$ Гц, 1H), 0,98 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_3\text{S}$, расчет 480,1, эксперимент 480,1.

Пример 18: 2-хлор-3-(6-фтор-8-метокси-3,4-дигидрохинолин-1(2*H*)-ил)-6-((трифторметил)сульфонил)бензонитрил



[0261] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 10**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (dd, $J = 8,8, 0,4$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,6, 2,7$ Гц, 1H), 6,43 (dd, $J = 10,2, 2,8$ Гц, 1H), 3,74 (ушир.s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,95 – 2,79 (m, 2H), 1,91 (ушир.s, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -77,11, -115,53. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$; расчет 449,0, эксперимент 449,1

Пример 19: 7-фтор-4-((1S,2R)-2-фтор-1-гидрокси-7-((трифторметил)сульфонил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил)-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-5-карбонитрил



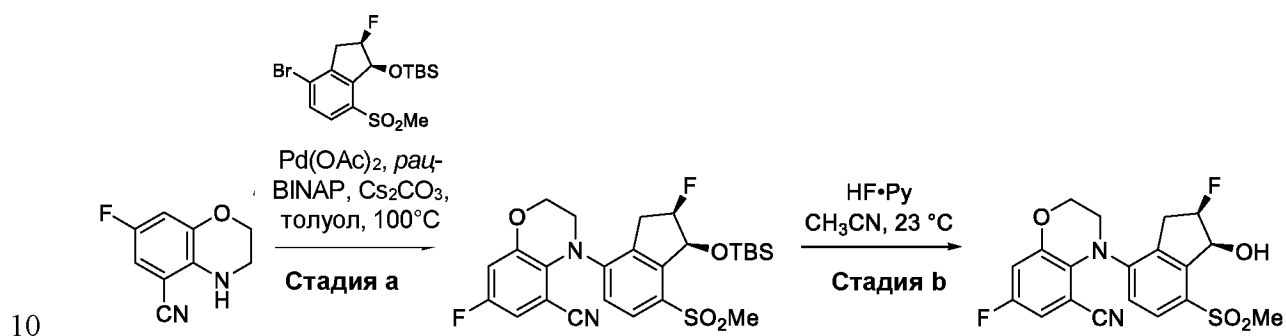
[0262] **Стадия а:** В перемешиваемую суспензию 2-амино-5-фторфенола (9,5 г, 75 ммоль) и карбоната калия (41,4 г, 300 ммоль) в ТГФ (120 мл) по каплям добавляли хлорацетилхлорид (8,3 мл, 110 ммоль) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 30 минут, после чего выдерживали при 66°C в течение 48 часов. Охлаждали смесь, фильтровали через подложку с Целитом для удаления неорганических твердых веществ и концентрировали фильтрат досуха. Разделяли остаток путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент гексаны/ EtOAc) с получением 7-фтор-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-она (5,5 г, 32,9 ммоль, выход 44%) в виде коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (s, 1H), 6,90 – 6,53 (m, 3H), 4,60 (s, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -117,25.

- [0263] Стадия b:** В раствор 7-фтор-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она (3,5 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (30 мл) осторожно по частям добавляли алюмогидрид лития (1,2 г, 3,2 ммоль) при 0°C. После завершения добавления удаляли охлаждающую баню и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 4 часов. После того, как анализ ТСХ
- 5 показывал завершение взаимодействия, гасили реакцию согласно протоколу Физера и экстрагировали продукт диэтиловым эфиром. После удаления всего растворителя при пониженном давлении очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением 7-фтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазина (2,9 г, 18,9 ммоль, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества.
- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,63 – 6,22 (m, 3H), 4,30 – 4,18 (m, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,44 – 3,32 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -124,56.
- [0264] Стадия c:** В раствор 7-фтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазина (1 г, 6,5 ммоль) в уксусной кислоте (26 мл), помещенном на водяную баню для поддержания температуры реакционной смеси ниже 25°C, по каплям добавляли бром (0,4 мл, 7,5 ммоль). После
- 15 завершения добавления перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 10 минут и выливали в 5% водный NaHSO₃ (100 мл). Экстрагировали неочищенный продукт смесью EtOAc и гексанов (об./об. 1:1, 3×35 мл), затем промывали объединенные экстракты водой (3 × 100 мл), водным NaHCO₃ (2 × 100 мл) и солевым раствором (50 мл). Сушили раствор над Na₂SO₄ и выпаривали растворитель досуха.
- 20 Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением 5-бром-7-фтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазина (1,05 г, 4,5 ммоль, выход 70%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,79 (dd, *J* = 8,0, 2,8 Гц, 1H), 6,52 (dd, *J* = 9,5, 2,8 Гц, 1H), 4,32 – 4,14 (m, 2H), 4,14 – 3,88 (ушир.s, 1H), 3,53 – 3,34 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -124,82 (d, *J* = 8,3 Гц).
- 25 **[0265] Стадия d:** Грели смесь 5-бром-7-фтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазина (1,05 г, 4,5 ммоль), цианида цинка (0,43 г, 3,6 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,52 г, 0,45 ммоль) в ДМФА (11 мл) при 100°C в атмосфере азота в течение 4 часов. После полного израсходования исходного вещества, наблюдаемого в анализе ТСХ (30% EtOAc в гексанах в качестве элюента), охлаждали раствор до температуры окружающей среды и выливали в

- смесь EtOAc (50 мл) и воды (50 мл). Фильтровали полученную суспензию через слой Целита. Отделяли органическую фазу и дополнительно экстрагировали водный раствор EtOAc (2 × 25 мл). Промывали объединенные органические фазы водой (2 × 75 мл) и соевым раствором (75 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли
- 5 сухой остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением 7-фтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-5-карбонитрила (0,75 г, 4,2 ммоль, выход 94%) в виде белого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,78 – 6,54 (m, 2H), 4,51 (ушир.s, 1H), 4,33 – 4,17 (m, 2H), 3,60 – 3,40 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -124,17. ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₉H₇FN₂O; расчет 179,1, эксперимент 179,1.
- 10 **[0266] Стадия e:** Перемешивали смесь (1*S*,2*R*)-4-бром-2-фтор-1-(трет-бутилдиметилсилил)-7-(трифторметилсульфонил)индана (100 мг, 0,21 ммоль), 7-фтор-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-5-карбонитрила (38 мг, 0,21 ммоль), Pd(OAc)₂ (9,5 мг, 0,042 ммоль), *rac*-BINAP (33 мг, 0,053 ммоль) и Cs₂CO₃ (137 мг, 0,42 ммоль) в безводном дегазированном толуоле (1 мл) при 100°C в течение 6 часов. Затем охлаждали смесь до
- 15 температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc и фильтровали через подложку с Целитом для удаления неорганических твердых веществ. Концентрировали фильтрат на Целите и очищали путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением смеси продукта и непрореагировавшего бензоморфолина (55 мг). Использовали полученную смесь на стадии f без дополнительной очистки.
- 20 **[0267] Стадия f:** Растворяли смесь TBS-защищенного инданола и непрореагировавшего бензоморфолина, полученную на предыдущей стадии, в CH₃CN (1 мл) и помещали в 3 мл пробирку, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, затем добавляли комплекс HF·Py (фтороводород ~70%, пиридин ~30%, 0,1 мл). Перемешивали полученный раствор в течение ночи при температуре окружающей среды. После того, как анализ ТСХ указывал
- 25 на полное израсходование исходного вещества, разбавляли реакционную смесь EtOAc (20 мл) и 1М водным раствором HCl (20 мл). Экстрагировали продукт EtOAc (2 × 10 мл), промывали объединенные органические экстракты водным NaHCO₃ (20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением 7-фтор-4-

5 ((1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-((трифторметил)сульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-5-карбонитрила (25 мг, 0,054 ммоль, выход 26% за две стадии) в виде желтоватого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 7,5, 2,8 Гц, 1H), 5,59 (ушир.s, 1H), 5,28 (ушир.d, *J* = 49,6 Гц, 1H), 4,39 (d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,10 (ушир.s, 1H), 3,76 – 3,57 (m, 2H), 3,34 (ушир.s, 2H), 3,03 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -78,08, -113,95, -199,41 (d, *J* = 51,0 Гц). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₁₉H₁₃F₅N₂O₄S; расчет 483,0, эксперимент 483,1

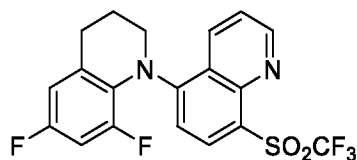
Пример 20: 7-фтор-4-((1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-(метилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил)-3,4-дигидро-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-5-карбонитрил



[0268] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 19**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,99 – 6,79 (m, 3H), 5,68 – 5,61 (m, 1H), 5,37 (ушир.d, *J* = 52,1 Гц, 1H), 4,38 – 4,23 (m, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 1H), 3,72 – 3,48 (m, 3H), 3,43 – 2,93 (m, 5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -115,26, -199,17. ИЭР МС [M-OH]⁺ для C₁₉H₁₆F₂N₂O₄S; расчет 389,1, эксперимент 389,1.

15

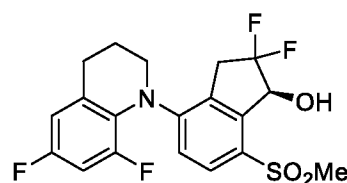
Пример 21: 6,8-дифтор-8'-трифторметансульфонил-3,4-дигидро-2*H*-1,5'-бихинолин



[0269] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 10**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,15 (dd, *J* = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 8,61 (dd, *J* = 8,6, 1,7 Гц, 1H), 8,44 (d, *J*

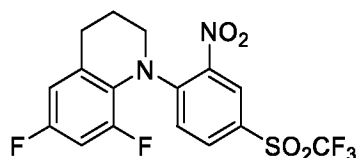
= 8,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, $J = 8,6, 4,2$ Гц, 1H), 7,08 (dd, $J = 8,3, 0,9$ Гц, 1H), 6,85 – 6,76 (m, 1H), 6,71 – 6,61 (m, 1H), 3,86 – 3,69 (m, 2H), 3,04 – 2,96 (m, 2H), 1,99 – 1,82 (m, 2H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{19}H_{13}F_5N_2O_2S$, расчет 429,1, эксперимент 429,1.

Пример 22: 4-(6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-1-ил)-2,2-дифтор-7-метансульфонил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ол



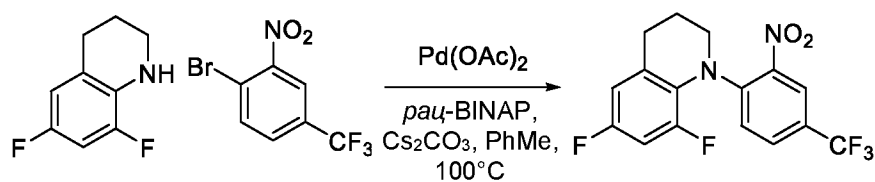
[0270] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 19**. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,76 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,03 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6,85 – 6,80 (m, 1H), 6,77 – 6,69 (m, 1H), 5,50 – 5,44 (m, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,18 – 3,03 (m, 1H), 2,93 – 2,84 (t, $J = 6,6$ Гц, 2H), 1,96 – 1,84 (m, 2H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{19}H_{17}F_4NO_3S$, расчет 416,1, эксперимент 416,0.

Пример 23: 6,8-дифтор-1-(2-нитро-4-трифторметансульфонилфенил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин



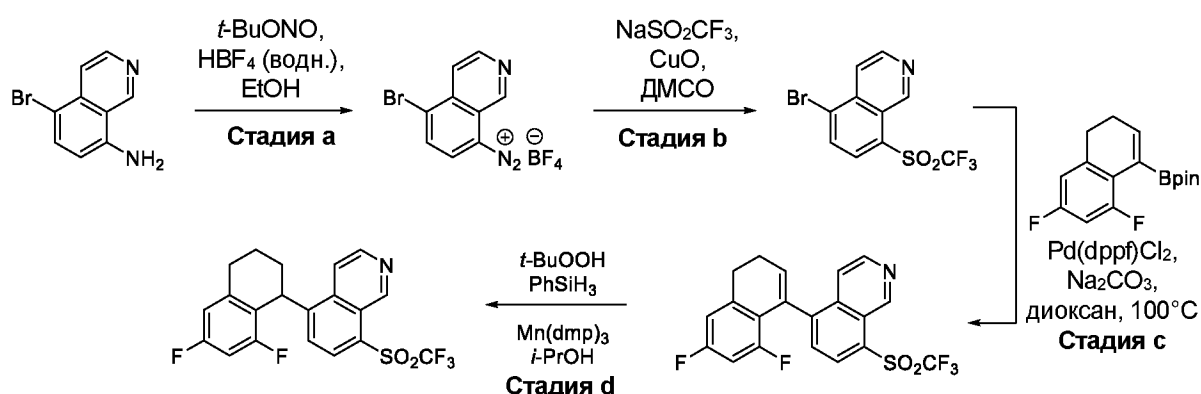
[0271] Синтезировали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 24**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,46 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,94 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Гц, 1H), 7,33 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Гц, 1H), 6,82 – 6,76 (m, 1H), 6,76 – 6,63 (m, 1H), 3,77 – 3,50 (m, 2H), 2,92 – 2,81 (m, 2H), 2,15 – 1,99 (m, 2H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{16}H_{11}F_5N_2O_4S$, расчет 423,0, эксперимент 423,1.

Пример 24: 6,8-дифтор-1-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]-1,2,3,4-тетрагидрохиолин.



[0272] Суспендировали 4-бром-3-нитробензотрифторид (270 мг, 1 ммоль), 6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (324 мг, 1,2 ммоль), Pd(OAc)₂ (45 мг, 0,2 ммоль), *rac*-BINAP (187 мг, 0,3 ммоль) и Cs₂CO₃ (652 мг, 2 ммоль) в PhMe (5 мл). Дегазировали суспензию N₂ в течение 5 минут при температуре окружающей среды и нагревали до 100°C в течение 1,5 часа. Охлаждали смесь до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, фильтровали и концентрировали на Целите®. Очистка путем колоночной хроматографии (0–10% EtOAc/гексаны) приводила к получению указанного в заголовке соединения в виде оранжевого маслянистого вещества (125 мг, выход 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (dd, *J* = 2,2, 0,9 Гц, 1H), 7,68 – 7,61 (m, 1H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 6,73 (dddt, *J* = 8,4, 2,6, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 6,63 (dddd, *J* = 11,3, 8,4, 2,8, 0,7 Гц, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,88 (tt, *J* = 6,6, 0,8 Гц, 2H), 2,00 (q, *J* = 6,2 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -62,3 (3F), -117,3 (1F), -116,7 (1F). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₆H₁₁F₅N₂O₂, расчет 359,1, эксперимент 359,1.

Пример 25: 5-(6,8-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафт-1-ил)-8-(трифторметилсульфонил)-изохинолин



[0273] **Стадия а:** Растворили 5-бром-8-изохинолиламин (2,23 г, 10 ммоль, 1 экв.) в смеси этанола (3 мл) и водн. HBF₄ (48 масс.%, 2,62 мл, 20 ммоль, 2 экв.) и охлаждали раствор до 0°C. По каплям добавляли *t*-BuONO (2,37 мл, 20 ммоль, 2 экв.), после чего оставляли

реакционную смесь перемешиваться на один час. В реакционную смесь добавляли Et₂O (10 мл), затем фильтровали и промывали дополнительным количеством Et₂O (2×10 мл). Сушили фильтрат в вакууме в течение 30 минут с получением соли диазония в виде оранжевого твердого вещества (3,06 г, 9,52 ммоль, 95%). ИЭР МС [M]⁺ для C₉H₅BrN₃, расчет 234,0, эксперимент 234,0

[0274] Стадия b: В интенсивно перемешиваемый раствор NaSO₂CF₃ (4,68 г, 30 ммоль, 3 экв.) и Cu₂O (143 мг, 1 ммоль, 0,1 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли раствор продукта стадии а в ДМСО (10 мл) через капельную воронку. После завершения добавления оставляли реакционную смесь перемешиваться на 2 часа или до тех пор, пока анализ ЖХМС не показывал полную конверсию исходного вещества. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). После разделения слоев экстрагировали водный слой EtOAc (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои водой (2×100 мл) и соевым раствором (100 мл) и, наконец, сушили над Na₂SO₄. Очищали неочищенное вещество путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (716 мг, 2,94 ммоль, 29%). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₀H₅BrF₃NO₂S, расчет 339,9, эксперимент 339,9.

[0275] Стадия c: В пробирку помещали продукт стадии b (24 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.), 2-(6,8-дифтор-3,4-дигидронафт-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (21 мг, 0,07 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (5 мг, 0,007 ммоль, 0,1 экв.), водный раствор Na₂CO₃ (1M, 0,21 мл, 3 экв.) и диоксан (1 мл). Барботировали пробирку N₂ в течение 10 минут, а затем нагревали до 100°C в течение 16 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой. Сушили органическую фазу над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта (7 мг, 0,016 ммоль, 23%). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₀H₁₂F₅NO₂S, расчет 426,1, эксперимент 426,1.

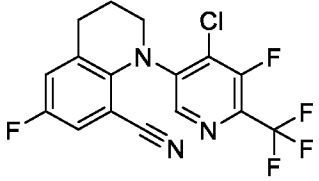
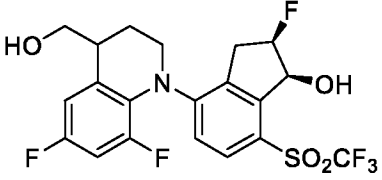
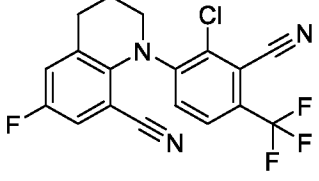
[0276] Стадия d: Растворяли продукт стадии c (7 мг, 0,016 ммоль, 1 экв.) в *i*-PrOH (1 мл) и добавляли PhSiH₃ (4 мкл, 0,032 ммоль, 2 экв.) и трет-бутилгидропероксид (5,5 M в декане, 8 мкл, 0,032 ммоль, 2 экв.) в атмосфере азота. Барботировали полученный раствор азотом в течение 10 минут, после чего добавляли Mn(dmp)₃ (10 мг, 0,016 ммоль, 1 экв.) и

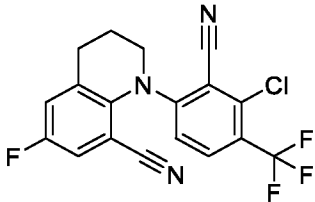
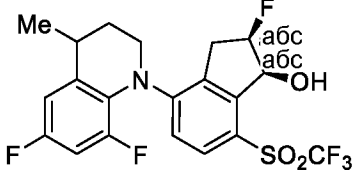
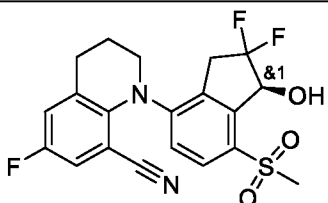
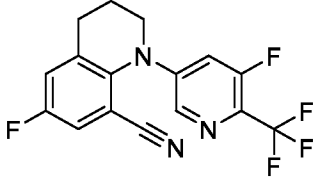
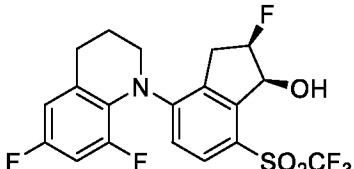
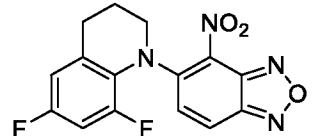
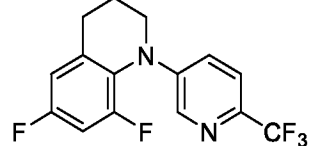
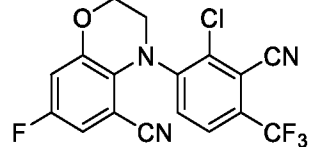
барботировали полученную смесь еще 30 секунд. Затем оставляли реакционную смесь перемешиваться на 16 часов в атмосфере азота. После концентрирования реакционной смеси очищали неочищенное вещество путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением указанного в заголовке соединения (4 мг, 0,009 ммоль, 57%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,23 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 8,14 (d, *J* = 6,0 Гц, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 6,67 – 6,59 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,02 – 2,78 (m, 2H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,57 (ушир. m, *J* = 17,9 Гц, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₀H₁₄F₅NO₂S, расчет 428,1, эксперимент 428,1.

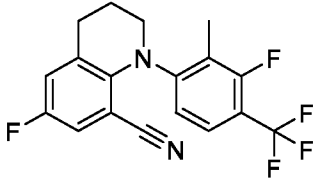
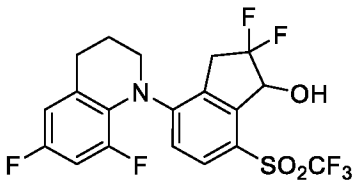
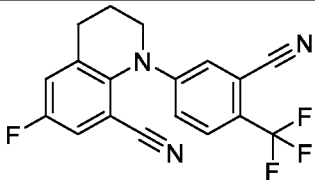
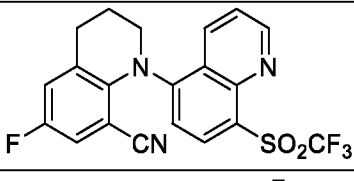
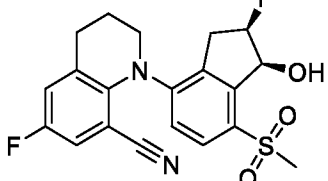
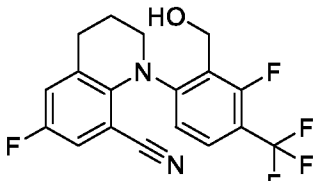
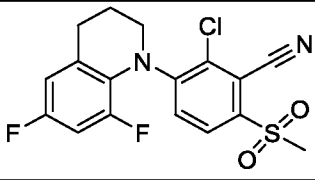
10 Примеры 26-120: Синтез соединений

[0277] Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общими протоколами синтеза, описанными в других примерах, что подробно указано ниже в таблице А. Для каждого из примеров получали описательные физические данные, такие как обозначенные пики масс-спектрометрии.

15 **Таблица А: Синтез соединений согласно примерам 26-120**

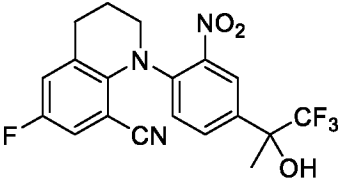
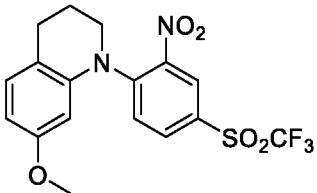
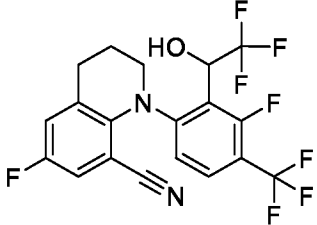
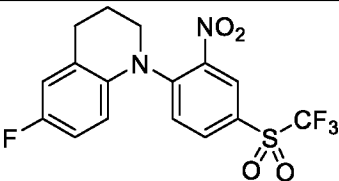
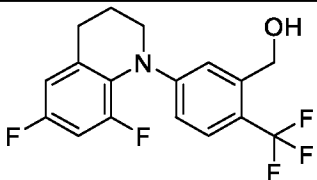
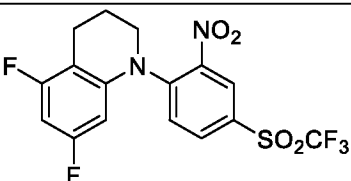
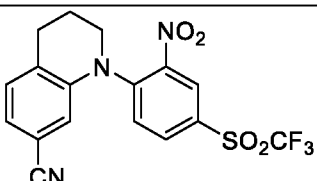
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
26		10	374,0 [M+H]
27		2, 19	- -
28		10	380,0 [M+H]

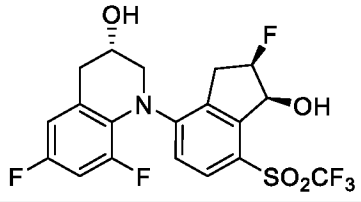
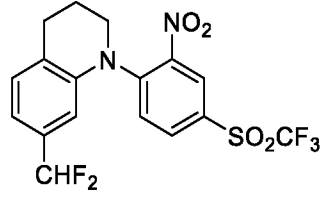
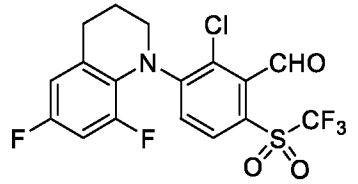
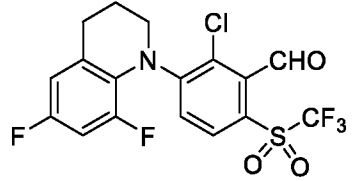
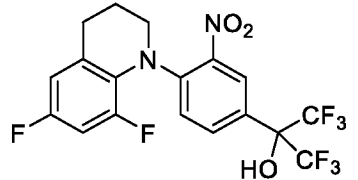
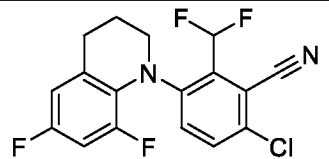
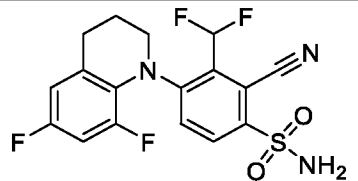
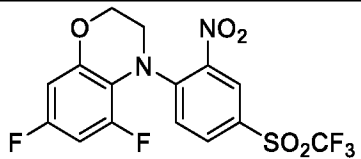
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
29		10	380,0 [M+H]
30		2, 19	466,1 [M+H]
31		5	423,1 [M+H]
32		10	340,0 [M+H]
33		2, 19	452,1 [M+H]
34		10	333,1 [M+H]
35		10	315,0 [M+H]
36		10, 19	- -

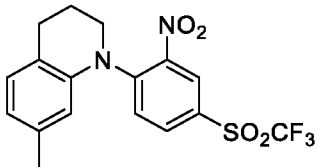
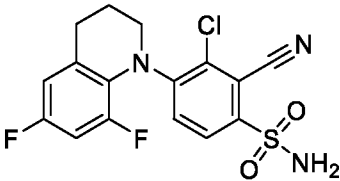
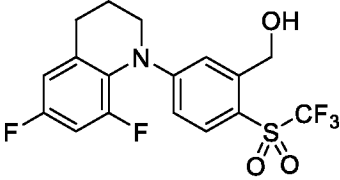
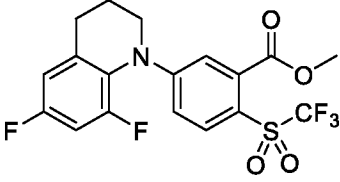
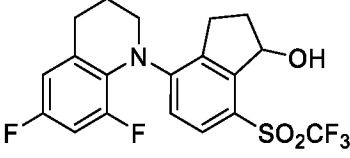
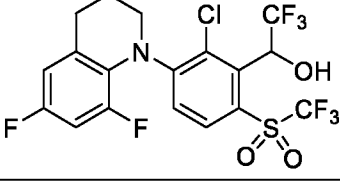
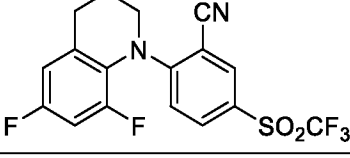
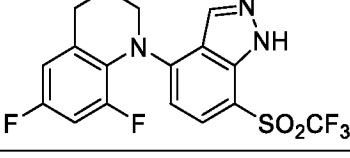
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
37		10	353,1 [M+H]
38		2, 19	- -
39		10	346,1 [M+H]
40		10	- -
41		5	427,1 [M+Na]
42		10	391,1 [M+Na]
43		10	383,0 [M+H]

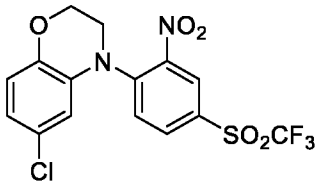
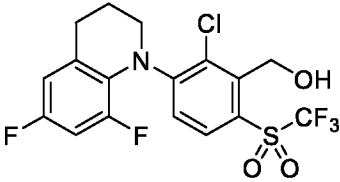
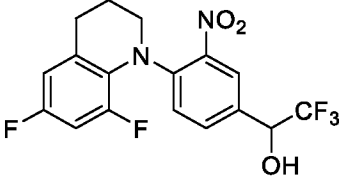
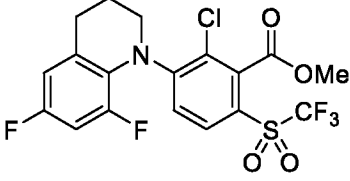
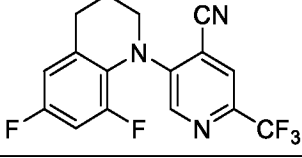
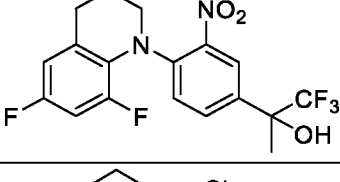
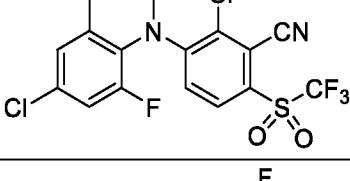
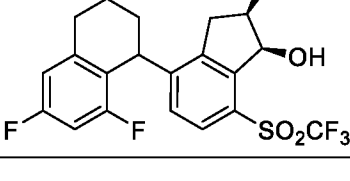
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
44		10	383,1 [M+H]
45		2, 19	480,1 [M+H]
46		10	419,1 [M+H]
47		5	414,0 [M+H]
48		10, 19	- -
49		2, 10	436,1 [M+H]
50		2, 10	468,1 [M+H]

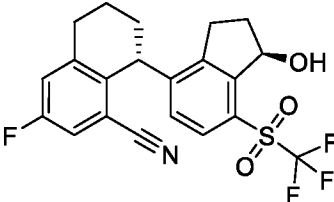
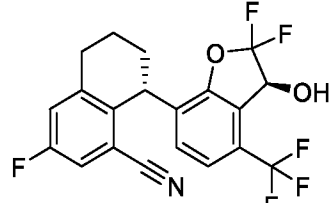
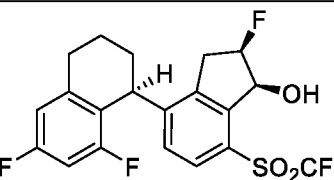
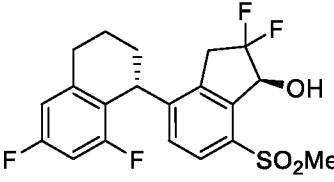
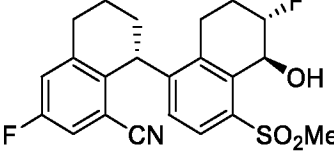
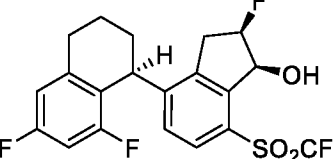
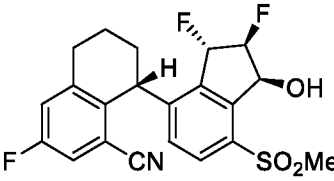
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
51		2, 10	416,0 [M+H]
52		10	422,0 [M+H]
53		10	399,0 [M+H]
54		2, 19	452,1 [M+H]
55		10	382,0 [M+H]
56		10	424,0 [M+H]
57		10	423,1 [M+H]
58		10	439,2 [M+H]

Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
59		10	410,1 [M+H]
60		10	417,1 [M+H]
61		10	437,1 [M+H]
62		10	405,0 [M+H]
63		10	344,0 [M+H]
64		10	441,5 [M+H ₂ O+H]
65		10	412,0 [M+H]

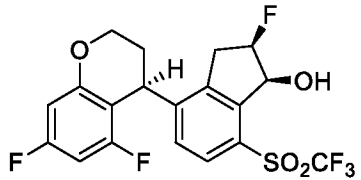
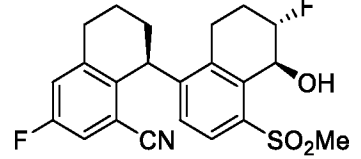
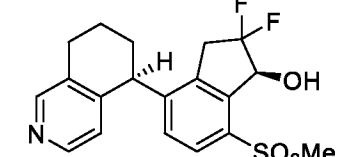
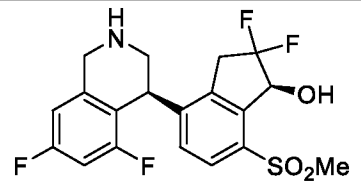
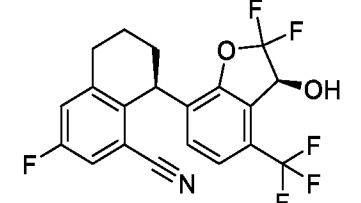
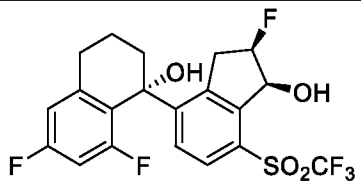
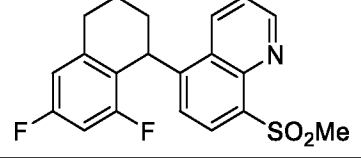
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
66		10, 19	468,1 [M+H]
67		10	437,0 [M+H]
68		10	- -
69		10	- -
70		10	457,0 [M+H]
71		10	355,1 [M+H]
72		10	422,0 [M+Na]
73		10	425,2 [M+H]

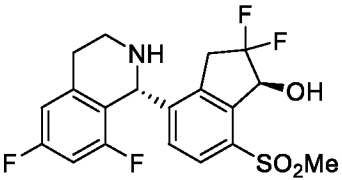
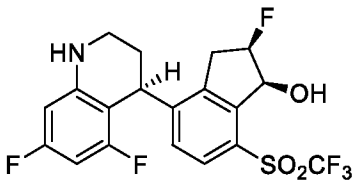
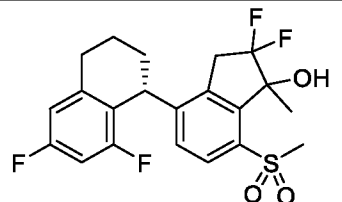
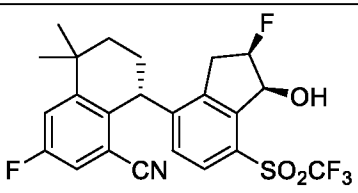
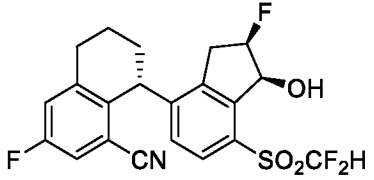
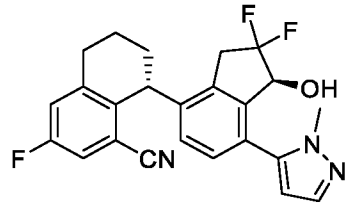
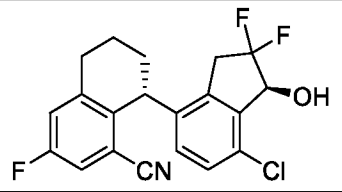
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
74		10	401,1 [M+H]
75		10	384,0 [M+H]
76		10	408,0 [M+H]
77		10	436,0 [M+H]
78		19	- -
79		10	510,0 [M+H]
80		10	403,2 [M+H]
81		10	418,1 [M+H]

Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
82		10	423,3 [M+H]
83		10	442,0 [M+H]
84		10	389,1 [M+H]
85		10	470,0 [M+H]
86		10	340,0 [M+H]
87		10	403,1 [M+H]
88		10	475,0 [M+Na]
89		2	- -

Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
90		2	462,0 [M+Na]
91		2	436,1 [M+Na]
92		2	- -
93		2	415,1 [M+H]
94		2	440,2 [M+Na]
95		2	- -
96		2, 5	422,0 [M+H]

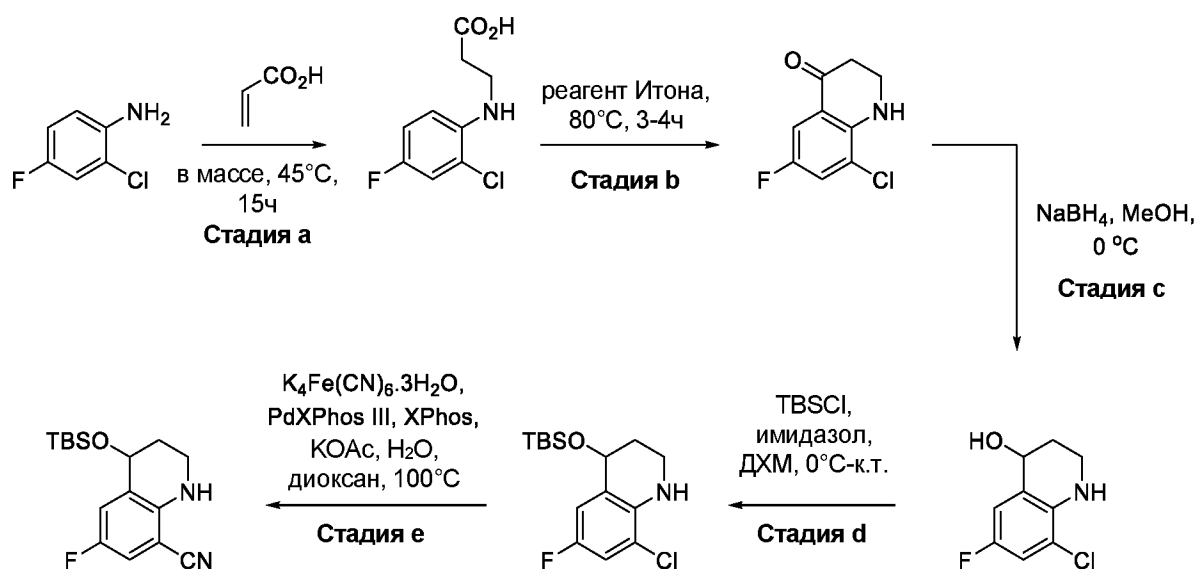
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
97		5	386,1 [M+H]
98		2	440,1 [M+Na]
99		5	379,0 [M+H-H2O]
100		5	462,0 [M+Na]
101		2	489,1 [M+Na]
102		8	452,0 [M+H]
103		2	421,1 [M+H]

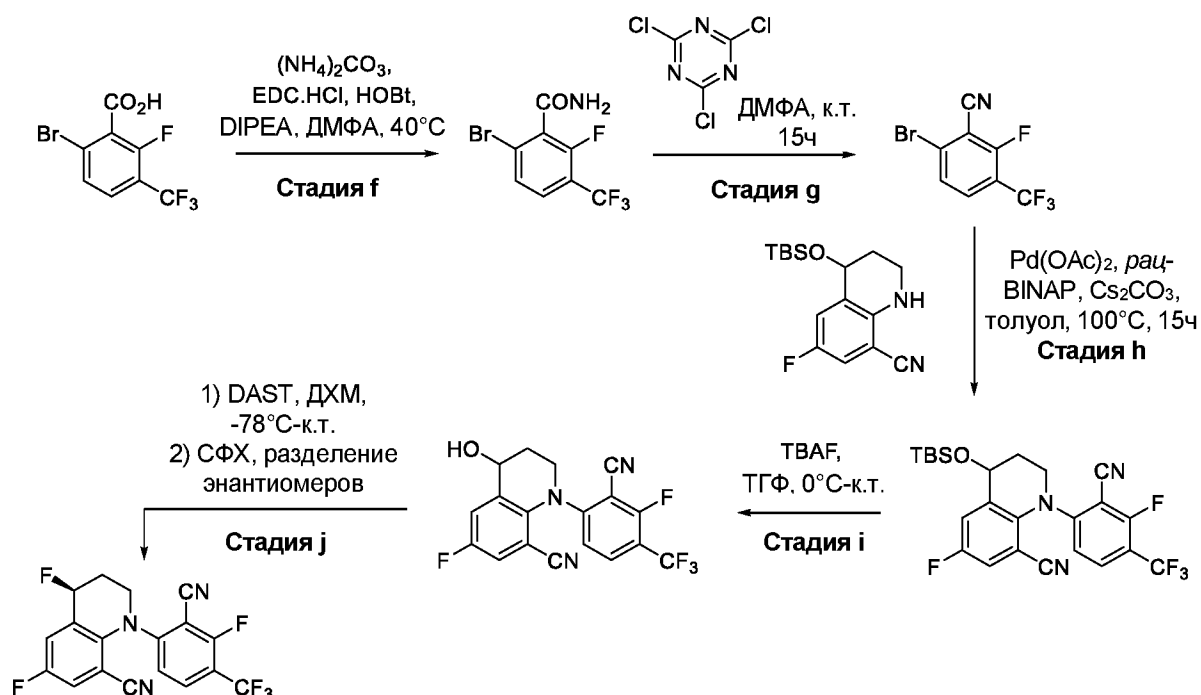
Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
104		8	475,1 [M+Na]
105		2	440,1 [M+Na]
106		2	380,1 [M+H]
107		8	416,1 [M+H]
108		2	436,0 [M+Na]
109		2	489,2 [M+Na]
110		1	374,1 [M+H]

Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
111		8	416,1 [M+H]
112		8	452,1 [M+H]
113		2	411,0 [M+H-H ₂ O]
114		5	- -
115		5	462,1 [M+Na]
116		2	424,2 [M+H]
117		2	400,1 [M+Na]

Пример	Структура	Синтез согласно примеру	Данные о массе (эксперимент)
118		10	364,1 [M+H]
119		121	362,1 [M-H ₂ O]
120		121	416,0 [M+Na]

Пример 121: (4S)-1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-хинолин-8-карбонитрил.





[0278] **Стадия а:** В колбу помещали 2-хлор-4-фторанилин (18,2 г, 15 мл, 1,0 мол. экв.) и избыток акриловой кислоты (46 г, 5,0 мол. экв.) и перемешивали полученную смесь при 45°C в течение 15 часов. За это время из реакционной смеси осаждался твердый продукт, который собирали путем фильтрования, промывая гексанами, с получением анилинового продукта, который использовали неочищенным на следующей стадии (25,4 г, 93%).

[0279] **Стадия b:** Затем по частям добавляли продукт стадии а (25,4 г) к реагенту Итона (100 мл) при 0°C . Нагревали полученную смесь до комнатной температуры, а затем грели при 80°C в течение 3 часов. После этого охлаждали реакционную смесь и осторожно выливали в лед, после чего из раствора осаждался продукт в виде желтого твердого вещества (17,4 г, 75%).

[0280] **Стадия с:** Охлаждали колбу, содержащую продукт предыдущей стадии (15 г, 75,3 ммоль, 1,0 мол. экв.) в MeOH (250 мл), до 0°C в атмосфере N_2 . Медленно по частям добавляли NaBH_4 (3,41 г, 90,4 ммоль, 1,2 мол. экв.), после чего перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После этого помещали реакционную смесь на ледяную баню, гасили реакцию H_2O и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли

органические слои, промывали водой, соевым раствором и сушили над MgSO_4 . Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению тетрагидрохинолинового промежуточного соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

- 5 **[0281] Стадия d:** К неочищенному промежуточному соединению, полученному на стадии с, добавляли ДХМ (250 мл) и имидазол (7,70 г, ~1,5 мол. экв.). Охлаждали полученную смесь до 0°C и добавляли TBSCl (17,0 г, ~1,5 экв.). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Фильтровали реакционную смесь для удаления гидрохлорида имидазола и концентрировали на Целите.
- 10 Очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от гексанов до 10% EtOAc /гексаны) приводила к получению TBS-защищенного спирта в виде бесцветного маслянистого вещества (16,7 г, 70% за 2 стадии).

- [0282] Стадия e:** В колбу помещали TBS-спирт, полученный на предыдущей стадии (6,0 г, 19 ммоль, 1,0 мол. экв.), $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5,61 г, 13,3 ммоль, 0,7 мол. экв.), Pd XPhos
- 15 III пок. (0,803 г, 0,95 ммоль, 5 мол.%), XPhos (0,452 г, 0,95 ммоль, 5 мол.%), KOAc (0,242 г, 2,47 ммоль, 0,13 мол. экв.), H_2O (40 мл) и 1,4-диоксан (40 мл). Продували полученную смесь N_2 , грели при 100°C и интенсивно перемешивали в атмосфере N_2 . Через 3 часа охлаждали реакционную смесь и разбавляли EtOAc и H_2O . Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc . Фильтрация через Целит для
- 20 удаления твердых веществ может улучшать качество разделения слоев. Объединяли органические слои и сушили над MgSO_4 . Очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от гексанов до 20% EtOAc) приводила к получению бензонитрильного продукта в виде желтого твердого вещества (5,68 г, 98%).

- [0283] Стадия f:** В колбу, содержащую 6-бром-2-фтор-3-(трифторметил)бензойную
- 25 кислоту (10 г, 34,8 ммоль, 1,0 мол. экв.), добавляли ДМФА (70 мл), затем $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (9,98 г, 52,2 ммоль, 1,5 мол. экв.), $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (7,0 г, 52,2 ммоль, 1,5 мол. экв.), карбонат аммония (16,7 г, 174 ммоль, 5,0 мол. экв.) и DIPEA (18 мл, 3,0 мол. экв.). Перемешивали полученную смесь в течение ночи при 40°C . Разделяли реакционную смесь в EtOAc и H_2O . Отделяли водный слой и экстрагировали дополнительным количеством EtOAc . Объединяли

органические слои, промывали H₂O для удаления ДМФА и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению неочищенного амида, который использовали на следующей стадии без очистки.

5 [0284] **Стадия g:** В колбу, содержащую неочищенный амид, полученный на предыдущей стадии, добавляли ДМФА (100 мл) и цианурхлорид (2,55 г, 13,9 ммоль, ~0,6 мол. экв.). Перемешивали полученную смесь в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение 16 часов. Разделяли реакционную смесь в EtOAc и H₂O. Отделяли водный слой и экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои, промывали H₂O для удаления ДМФА и сушили над MgSO₄. Концентрирование при 10 пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 20% EtOAc) приводили к получению нитрильного продукта в виде белого твердого вещества (2,68 г, 26% за 2 стадии).

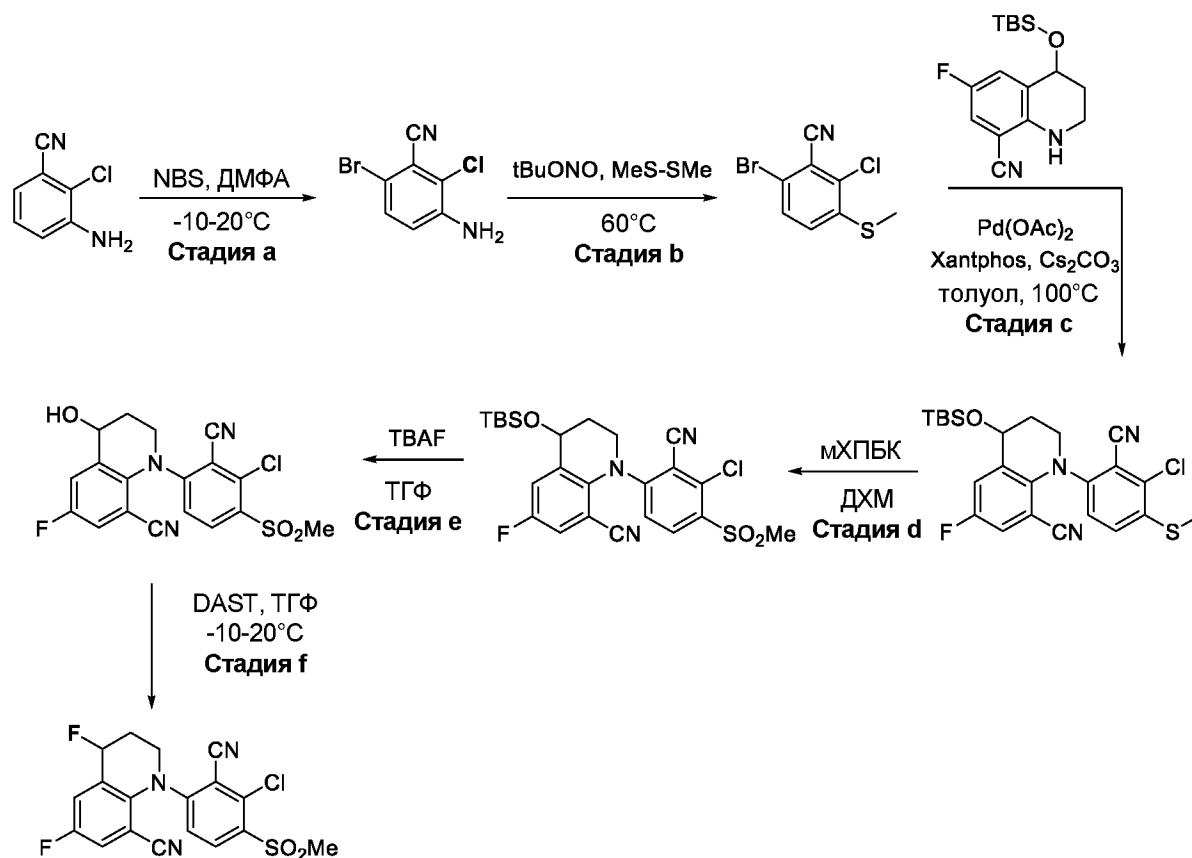
15 [0285] **Стадия h:** В пробирку помещали бензонитрил, полученный на предыдущей стадии (1,0 г, 3,73 ммоль, 1,0 мол. экв.), 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбонитрил (1,10 г, 3,73 ммоль, 1,0 мол. экв.), Pd(OAc)₂ (0,167 г, 0,746 ммоль, 20 мол.%), *rac*-BINAP (0,580 г, 0,925 ммоль, 25 мол.%), Cs₂CO₃ (2,42 г, 7,46 ммоль, 2,0 мол. экв.) и толуол (15 мл). Барботировали N₂ через реакционную смесь в течение 3 минут, закрывали пробирку крышкой и грели при 100°C в течение 15 часов. Отслеживали прохождение взаимодействия при помощи анализов ТСХ и ЯМР. Охлаждали 20 реакционную смесь, фильтровали и концентрировали на Целите. Очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 10-20% EtOAc) приводила к получению продукта сочетания в виде желтого твердого вещества (1,00 г, 54%). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₄H₂₄F₅N₃OSi, расчет 494,2, эксперимент 494,2.

25 [0286] **Стадия i:** Охлаждали колбу, содержащую продукт предыдущей стадии (1,0 г, 2,02 ммоль, 1,0 мол. экв.) и ТГФ (10 мл), до 0°C и добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 3,0 мл, 1,5 мол. экв.). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 минут. После этого гасили реакцию нас. водн. раствором NH₄Cl и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои, промывали солевым раствором и сушили над

MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 20%-50%-80% EtOAc) приводили к получению спиртового продукта в виде белого твердого вещества (0,694 г, 91%).

- [0287] **Стадия j:** Охлаждали пробирку, содержащую спиртовой продукт предыдущей
- 5 стадии (35 мг, 0,093 ммоль, 1,0 мол. экв.) в ДХМ (1 мл), до -78°C. Добавляли DAST (20 мкл, 0,149 ммоль, 1,6 мол. экв.) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 минут. Гасили реакцию при 0°C нас. водн. раствором NaHCO₃ и разбавляли ДХМ. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством ДХМ. Объединяли органические слои и сушили над MgSO₄.
- 10 Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной хроматографии (SiO₂, от гексанов до 20% EtOAc) приводили к получению рацемата 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,6-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-8-карбонитрила в виде белого твердого вещества (13 мг, 37%). Энантиомеры можно разделять способом хиральной очистки путем препаративной СФХ (2,0 x 25,0 см ChromegaChiral CC4 производства ES
- 15 Industries (West Berlin, NJ), CO₂, сорастворитель изопропанол/гексан (1 : 9), 15% сорастворителя с расходом 100 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (4*S*)-1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,6-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-8-карбонитрила в виде белого твердого вещества (98,8% э.и., t_R = 1,5 мин). Абсолютную стереохимию подтверждали при помощи рентгеновского анализа монокристаллов. 1H ЯМР
- 20 (400 МГц, ДМСО-*d*₆, соответствует смеси 2 : 1 ротамеров) δ 8,11 (t, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (t, *J* = 8,6 Гц, 2H), 7,94 – 7,79 (m, 6H), 7,43 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,7 Гц, 2H), 5,82 (dt, *J* = 49,7, 2,9 Гц, 1H), 5,70 (dt, *J* = 49,8, 2,9 Гц, 2H), 4,08 – 3,67 (m, 6H), 2,38 – 2,02 (m, 6H). ИЭР МС [(M-HF) + H]⁺ для C₁₈H₈F₅N₃, расчет 362,0, эксперимент 362,0.

- Пример 122: 1-(3-хлор-2-циано-4-метилсульфонилфенил)-4,6-дифтор-3,4-дигидро-2*H*-**
- 25 **хинолин-8-карбонитрил**



[0288] Стадия а: Охлаждали раствор 3-амино-2-хлорбензонитрила (1 г, 6,58 ммоль) в ДМФА (20 мл) до -10°C и по каплям добавляли NBS (1,17 г, 6,58 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (10 мл) в течение 10 минут. Перемешивали смесь при -10°C в течение 10 минут, затем удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Разбавляли 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны $\rightarrow$ 30% EtOAc в гексанах) с получением продукта (0,92 г, 60%).

[0289] Стадия б: Растворили продукт стадии а (0,5 г, 2,16 ммоль) в MeCN (8,5 мл). Добавляли $t\text{BuONO}$ (0,39 мл, 3,25 ммоль, 1,5 экв.) и MeS-SMe (0,23 мл, 2,50 ммоль, 1,2 экв.). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут, затем грели при 60°C в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь и концентрировали в вакууме. Очищали

остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 30% EtOAc в гексанах) с получением продукта (0,36 г, 64%).

5 [0290] **Стадия с:** Перемешивали смесь бромида, полученного на стадии b (180 мг, 0,68 ммоль, 1,5 экв.), 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбонитрила (148 мг, 0,45 ммоль), Pd(OAc)₂ (10 мг, 0,045 ммоль, 10 мол.%), Xantphos (52 мг, 0,09 ммоль, 20 мол.%) и Cs₂CO₃ (440 мг, 1,35 ммоль, 3 экв.) в безводном дегазированном толуоле (8 мл) при 100°C в течение 15 часов. Наносили всю реакционную смесь в картридж с силикагелем и очищали путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 30% EtOAc в гексанах) с получением продукта (88 мг, 40%).

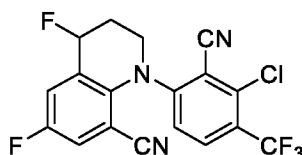
10 [0291] **Стадия d:** Растворяли продукт стадии c (88 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (4 мл). За один раз добавляли мХПБК (254 мг, 1,1 ммоль, 6,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре, затем гасили реакцию 10% Na₂S₂O₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Промывали объединенные органические слои нас. NaHCO₃ (50 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали
15 остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 30% EtOAc в гексанах) с получением продукта (количественный выход).

[0292] **Стадия e:** Растворяли продукт стадии d (0,18 ммоль) в ТГФ (40 мл) и добавляли TBAF (1,0М в ТГФ, 0,54 мл, 3,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Гасили реакцию H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 ×
20 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 80% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (58 мг, 80%).

[0293] **Стадия f:** Охлаждали продукт стадии e (25 мг, 0,05 ммоль) в ДХМ (2 мл) до -10°C
25 и добавляли DAST (16 мг, 0,1 ммоль, 2,0 экв.). Перемешивали смесь при -10°C в течение 10 минут, затем удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Гасили реакцию H₂O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором

(10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны $\rightarrow$ 60% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (23 мг, 95%). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,22 (d, $J = 8,8$ Гц, 0,4 Н), 8,11 (d, $J = 8,8$ Гц, 0,6 Н), 7,92 – 7,74 (m, 2Н), 7,54 (d, $J = 8,8$ Гц, 0,4 Н), 7,25 (d, $J = 8,8$ Гц, 0,6 Н), 5,89 – 5,59 (m, 1Н), 4,04 – 3,90 (m, 1Н), 3,84 – 3,63 (m, 1Н), 3,38 (m, 3Н), 2,30 – 1,97 (m, 2Н). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, расчет 408,0, эксперимент 408,0.

Пример 123: 1-[3-хлор-2-циано-4-(трифторметил)фенил]-4,6-дифтор-3,4-дигидро-2H-хинолин-8-карбонитрил.

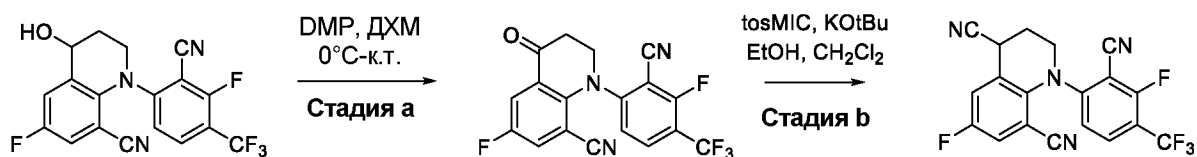


10

[0294] Получали указанное соединение аналогично **примеру 121** из 6-бром-2-хлор-3-(трифторметил)бензойной кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , соответствует смеси 2:1 ротамеров) δ 8,15 (d, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 8,05 (d, $J = 8,8$ Гц, 2Н), 7,93 – 7,86 (m, 4Н), 7,86 – 7,77 (m, 2Н), 7,57 (d, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 7,26 (d, $J = 8,7$ Гц, 2Н), 5,82 (dt, $J = 49,7, 2,9$ Гц, 1Н), 5,70 (dt, $J = 49,8$ Гц, 2,9 Гц, 2Н), 4,05 – 3,91 (m, 3Н), 3,88 – 3,66 (m, 3Н), 2,32 – 2,00 (m, 6Н). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{ClF}_5\text{N}_3$, расчет 398,0, эксперимент 397,9.

15

Пример 124: 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-3,4-дигидро-2H-хинолин-4,8-дикарбонитрил

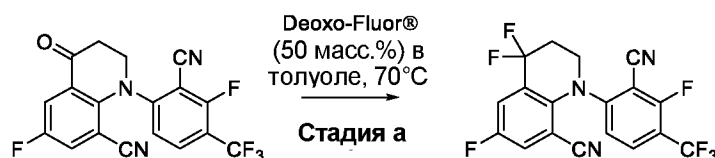


[0295] **Стадия а:** Охлаждали пробирку, содержащую 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-хинолин-8-карбонитрил (110 мг, 0,290 ммоль, 1,0 мол. экв.) в ДХМ (1,5 мл), до 0°C и добавляли DMP (150 мг,

20

- 0,348 ммоль, 1,2 мол. экв.). Нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 минут. Гасили реакцию нас. водн. раствором NaHCO_3 и нас. водн. раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1) и разбавляли ДХМ. Интенсивно перемешивали смесь в течение 30 минут. Отделяли органический слой и промывали дополнительным количеством
- 5 нас. водн. раствора $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Отделяли органический слой и сушили над MgSO_4 . Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению кетонового продукта в виде желтого твердого вещества, которое было достаточно чистым для использования на последующих стадиях (110 мг, ~колич.). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$, расчет 378,1, эксперимент 378,1.
- 10 **[0296] Стадия b:** В раствор 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-4-оксо-2,3-дигидрохинолин-8-карбонитрила (100 мг, 0,265 ммоль) и tosMIC (83 мг, 0,42 ммоль, 1,6 экв.) в дихлорметане (1,3 мл) добавляли раствор KOtBu (1М в ТГФ, 520 мкл, 2 экв.) при комнатной температуре. Добавляли этанол (18 мг, 0,4 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 48 часов при комнатной температуре. После завершения
- 15 гасили реакцию 2н. водн. HCl , экстрагировали дихлорметаном и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле с получением 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хинолин-4,8-дикарбонитрила. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8,11-7,95 (m, 1H), 7,88-7,68 (m, перекрывающиеся пики, 2H), 7,24 (dd, $J = 8,2, 8,2$ Гц, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 4,09-3,69 (m, 2H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,22-2,09 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для
- 20 $\text{C}_{19}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_4$, расчет 389,0, эксперимент 389,0.

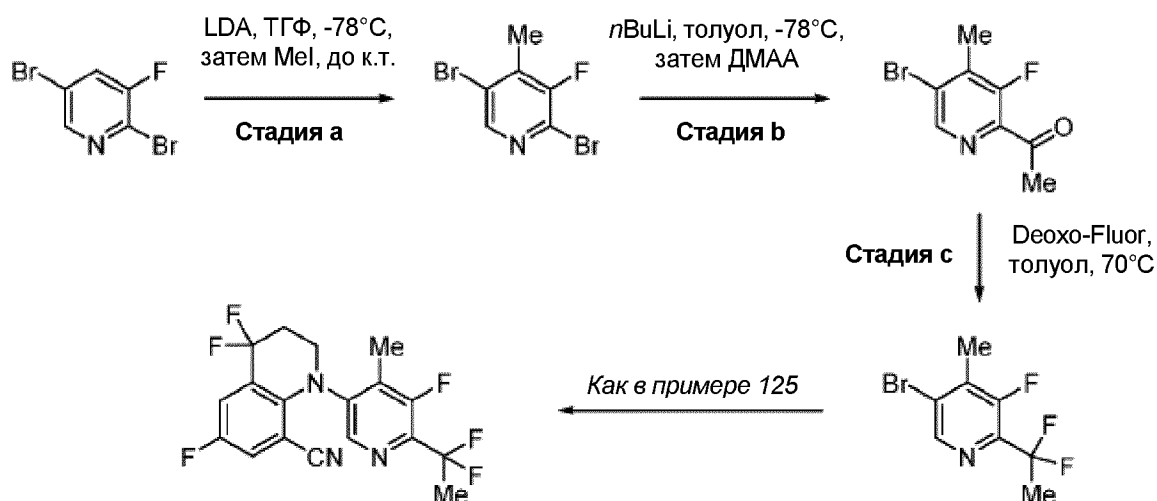
Пример 125: 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,4,6-трифтор-2,3-дигидрохинолин-8-карбонитрил



- [0297] Стадия а:** Нагревали раствор 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-4-оксо-2,3-дигидрохинолин-8-карбонитрила (100 мг, 0,265 ммоль) в 1 мл 50 масс.% раствора Deoxo-Fluor® в толуоле до 70°C в течение ночи. После завершения охлаждали

реакционную смесь до 0°C на ледяной бане и гасили реакцию водой. Экстрагировали полученный раствор этилацетатом и метиленхлоридом и очищали неочищенное концентрированное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле (от 0% до 30% этилацетата в гексанах) с получением 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,4,6-трифтор-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрила. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,75 (dd, *J* = 8,2, 8,2 Гц, 1H), 7,68 (dd, *J* = 7,8, 3,0 Гц, 1H), 7,27 (dd, *J* = 7,2, 3,0 Гц, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 2,53-2,39 (m, 2H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₈H₈F₇N₃, расчет 400,1, эксперимент 400,0.

Пример 126: 1-[6-(1,1-дифторэтил)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил]-4,4,6-трифтор-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрил.



[0298] Стадия а: Охлаждали колбу, содержащую 2,5-дибром-3-фторпиридин (6,00 г, 23,6 ммоль, 1,0 мол. экв.) в ТГФ (100 мл), до -78°C в атмосфере N₂. Медленно добавляли раствор LDA (2,0 М в смеси гептан/ТГФ/этилбензол, 17,7 мл, 1,5 мол. экв.) и перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. Добавляли MeI (2,9 мл, 2,0 мол. экв.) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию нас. водн. раствором NH₄Cl, и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-

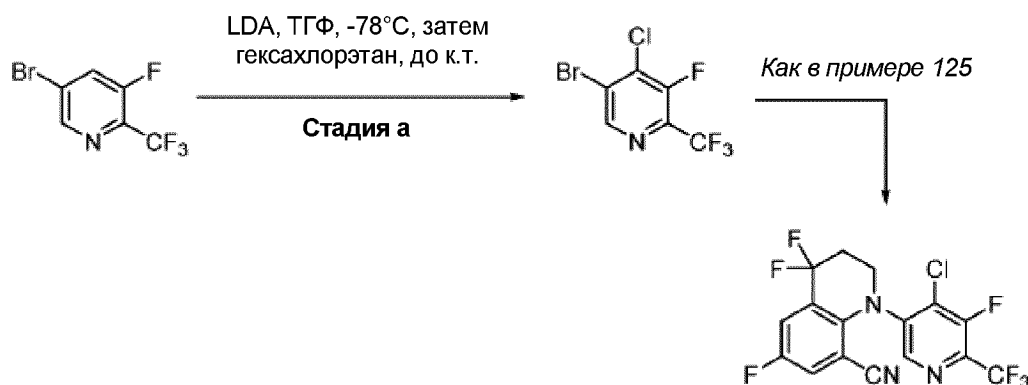
хроматографии (SiO₂, от гексанов до 15% EtOAc) приводили к получению метилированного продукта в виде желтого маслянистого вещества (3,64 г, 57%).

5 **[0299] Стадия b:** Охлаждали колбу, содержащую продукт предыдущей стадии (3,00 г, 11,2 ммоль, 1,0 мол. экв.) в сухом толуоле (30 мл), до -78°C в атмосфере N₂. Добавляли *n*BuLi (2,5 М в гексанах, 5,4 мл, 1,2 мол. экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. После этого удаляли литийорганическое соединение при помощи безводного ДМФА (3,2 мл, 33,6 ммоль, 2,0 мол. экв.) и перемешивали реакционную смесь еще 20 минут. Гасили реакцию нас. водн. раствором NH₄Cl при -78°C. После нагревания разбавляли смесь EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 30% EtOAc) приводили к получению кетонового продукта (906 мг, 35%).

15 **[0300] Стадия c:** В кетоновый продукт предыдущей стадии (400 мг, 1,72 ммоль, 1,0 мол. экв.) добавляли Deохо-Fluor (2,7 М в толуоле, 3,0 мл, 4,0 мол. экв.) и перемешивали полученную смесь при 70°C в течение 9 часов. Выливали реакционную смесь в лед, гасили реакцию нас. водн. раствором NaHCO₃ и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 20% EtOAc) приводили к
20 получению дифторированного продукта в виде желтого маслянистого вещества (342 мг, 78%). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₈H₇BrF₃N, расчет 253,9, эксперимент 253,8.

[0301] Получали указанное в заголовке соединение, 1-[6-(1,1-дифторэтил)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил]-4,4,6-трифтор-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрил, за
4 дополнительные стадии из 5-бром-2-(1,1-дифторэтил)-3-фтор-4-метилпиридина
25 аналогично **примеру 125**. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,55 – 3,46 (m, 1H), 2,59 – 2,40 (m, 2H), 2,38 (d, *J* = 2,3 Гц, 3H), 2,05 (td, *J* = 18,8, 0,7 Гц, 3H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₈H₁₃F₆N₃, расчет 386,1, эксперимент 386,0.

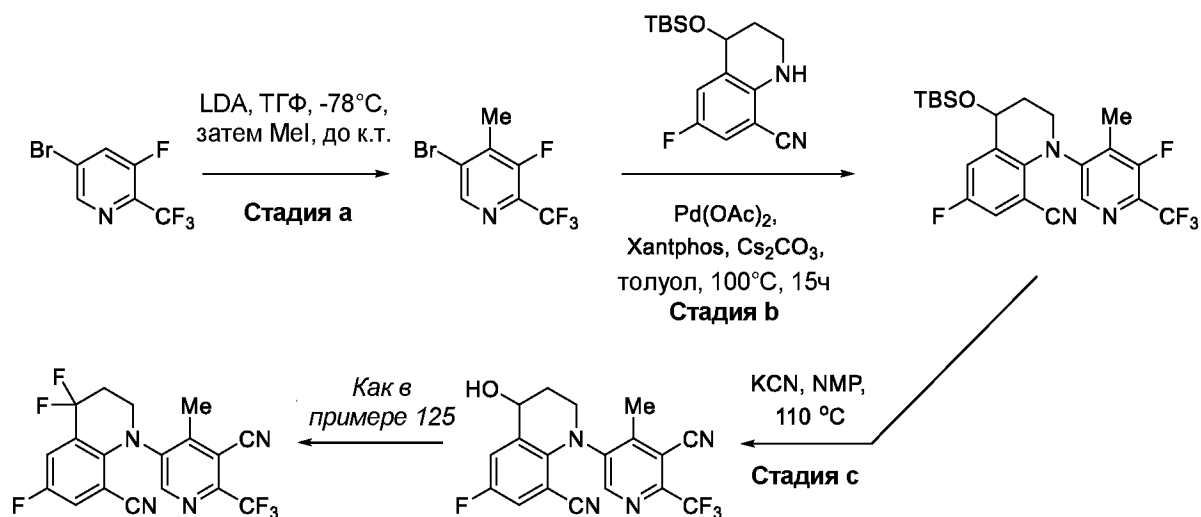
Пример 127: 1-[4-хлор-5-фтор-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4,4,6-трифтор-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрил.



[0302] Стадия а: Охлаждали колбу, содержащую 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)-пиридин (1,00 г, 4,09 ммоль, 1,0 мол. экв.) в ТГФ (10 мл), до -78°C в атмосфере N₂. Медленно добавляли раствор LDA (2,0 М в смеси гептан/ТГФ/этилбензол, 17,7 мл, 1,5 мол. экв.) и перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. Добавляли раствор гексахлорэтана (1,93 г, 8,18 ммоль, 2,0 мол. экв.) в ТГФ (3 мл) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры, и перемешивали в течение 15 минут. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию нас. водн. раствором NH₄Cl, и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 15% EtOAc) приводили к получению хлорированного продукта в виде желтого маслянистого вещества (824 мг, 72%).

[0303] Получали указанное в заголовке соединение, 1-[4-хлор-5-фтор-6-(трифторметил)-пиридин-3-ил]-4,4,6-трифтор-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрил, за 4 дополнительные стадии из 5-бром-4-хлор-3-фтор-2-(трифторметил)пиридина аналогично **примеру 125**. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,18 (s, 1H), 7,69 (ddt, J = 7,7, 3,0, 0,8 Гц, 1H), 7,34 (ddt, J = 7,2, 3,1, 0,9 Гц, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 1H), 3,83 – 3,70 (m, 1H), 2,63 – 2,41 (m, 2H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₆H₇F₇N₃, расчет 410,0, эксперимент 409,9.

Пример 128: 4,4,6-трифтор-1-[5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрил



[0304] Стадия а: Охлаждали колбу, содержащую 5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)-пиридин (1,00 г, 4,10 ммоль, 1,0 мол. экв.) в ТГФ (10 мл), до -78°C в атмосфере N₂. Медленно добавляли раствор LDA (2,0 М в смеси гептан/ТГФ/этилбензол, 3,0 мл, 1,5 мол. экв.) и перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. Добавляли MeI (0,55 мл, 2,0 мол. экв.) и нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 минут. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и гасили реакцию нас. водн. раствором NH₄Cl, и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 15% EtOAc) приводили к получению метилированного продукта в виде желтого маслянистого вещества (970 мг, 92%).

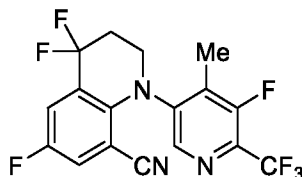
[0305] Стадия b: В пробирку помещали бромид пиридина, полученный на предыдущей стадии (350 мг, 1,36 ммоль, 1,3 мол. экв.), 4-[трет-бутил(диметил)силил]окси-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбонитрил (320 мг, 1,04 ммоль, 1,0 мол. экв.), Pd(OAc)₂ (46 мг, 0,20 ммоль, 20 мол.%), Xantphos (150 мг, 0,26 ммоль, 25 мол.%), Cs₂CO₃ (468 мг, 2,08 ммоль, 2,0 мол. экв.) и толуол (3,5 мл). Барботировали N₂ через реакционную смесь в течение 3 минут, закрывали пробирку крышкой и грели при 100°C в течение 24 часов.

Отслеживали прохождение взаимодействия при помощи анализов ТСХ и ЯМР. Охлаждали реакционную смесь, фильтровали и концентрировали на Целите. Очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 20% EtOAc) приводила к получению продукта сочетания в виде желтого твердого вещества (240 мг, 47%).

- 5 **[0306] Стадия с:** В пробирку помещали продукт стадии b (90 мг, 0,186 ммоль, 1,0 мол. экв.) и NMP (1,0 мл). Добавляли KCN (18 мг, 0,28 ммоль, 1,5 мол. экв.) и перемешивали реакционную смесь при 110°C. Добавляли дополнительную порцию KCN (18 мг, 0,28 ммоль, 1,5 мол. экв.) через 40 минут и продолжали проводить взаимодействие в течение 15 часов при 110°C. За это время также отщеплялась группа TBS. Охлаждали
10 реакционную смесь и разбавляли нас. водн. раствором NaHCO₃ и EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от гексанов до 60% EtOAc) приводили к получению бензонитрилового спирта (18 мг, 0,048 ммоль, 26%). ИЭР МС
15 [M+H]⁺ для C₁₈H₁₂F₄N₄O, расчет 377,1, эксперимент 377,0.

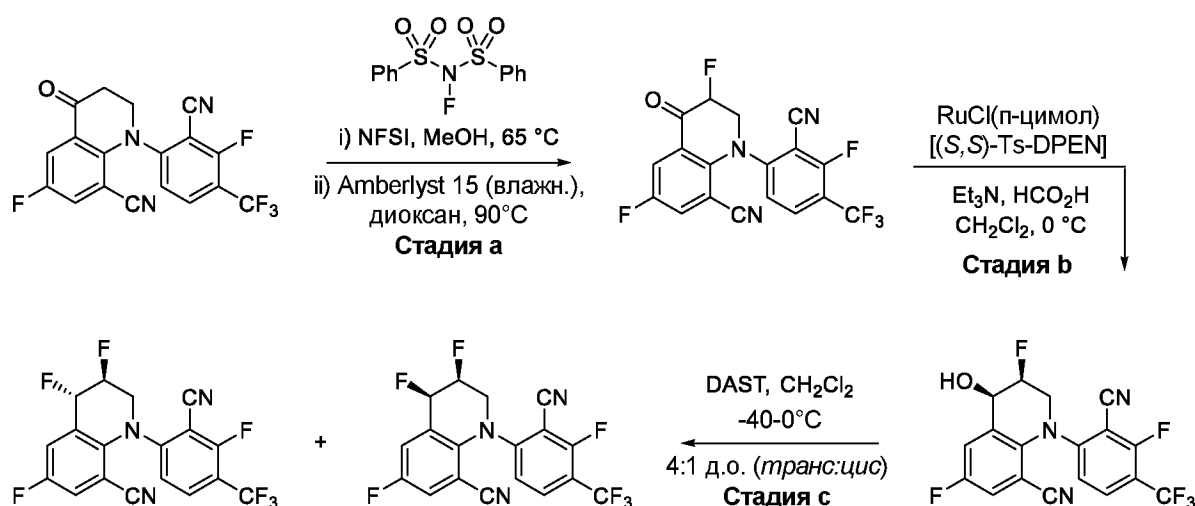
- [0307]** Получали указанное в заголовке соединение, 1-[5-циано-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-4,4,6-трифтор-2,3-дигидрохинолин-8-карбонитрил, за
2 дополнительные стадии аналогично **примерам 124 и 125**. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,33 (s, 1H), 7,72 – 7,67 (m, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,55 – 3,46 (m,
20 1H), 2,71 (s, 3H), 2,56 – 2,44 (m, 2H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₈H₁₀F₆N₄, расчет 397,1, эксперимент 397,0.

Пример 129: 4,4,6-трифтор-1-[5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидрохинолин-8-карбонитрил.



[0308] Получали указанное в заголовке соединение, 4,4,6-трифтор-1-[5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрил, за 3 дополнительные стадии аналогично **примеру 125**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,40 (s, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,0, 2,9 Гц, 1H), 3,95 – 3,80 (m, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 1H), 2,70 – 2,52 (m, 2H), 2,33 (d, *J* = 2,1 Гц, 3H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₇H₁₀F₇N₃, расчет 390,0, эксперимент 390,0.

Пример 130: (3*S*,4*R*)-1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-3,4,6-трифтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбонитрил.



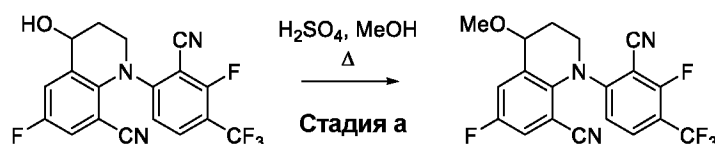
[0309] **Стадия а:** В раствор 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-4-оксо-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрила (1,20 г, 3,71 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (18 мл) добавляли *N*-фторбензолсульфонимид (1,29 г, 4,08 ммоль, 1,1 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 65 °C в течение 16 часов. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NaHCO₃ и разделяли смесь в EtOAc и воде. Промывали органическую фазу соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении. Растворяли полученный остаток в 1,4-диоксане (18 мл) и добавляли влажный Amberlyst 15 (0,5 г, 150 масс.%). Перемешивали реакционную смесь при 90 °C в течение 16 часов. После завершения удаляли полимерные гранулы путем фильтрования и очищали концентрированное неочищенное вещество путем хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 25% EtOAc в гексане) с получением 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-

3,6-дифтор-4-оксо-2,3-дигидрохиолин-8-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (1,28 г, 87% за две стадии). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{18}H_8F_6N_3O_1$, расчет 396,0, эксперимент 395,9.

- [0310] Стадия b:** Растворяли продукт стадии a (250 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (1,60 мл) и барботировали газообразным азотом, после чего добавляли муравьиную кислоту (70 мкл, 1,90 ммоль, 3,0 экв.) и триэтиламин (180 мкл, 1,26 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Добавляли $RuCl(п-цимол)[(S,S)-Ts-DPEN]$ (6 мг, 0,01 ммоль, 1,5 мол.%) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при 5°C. После достижения полной конверсии гасили реакцию насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали смесь CH_2Cl_2 . Концентрировали объединенные органические слои и очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 35% EtOAc в гексане) с получением (3*S*,4*R*)-1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-3,6-дифтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-хиолин-8-карбонитрила (160 мг, 64%) в качестве отдельного диастереомера. ИЭР МС $[M+H_2O]^+$ для $C_{18}H_{11}F_6N_3O_2$, расчет 415,0, эксперимент 415,0.
- [0311] Стадия c:** Растворяли продукт стадии b (100 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (2,5 мл) и охлаждали раствор до -40°C. По каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,17 мл, 1,26 ммоль, 5,0 экв.) и медленно нагревали реакционную смесь до 0°C в течение 2 часов при перемешивании. Затем разбавляли смесь CH_2Cl_2 , выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и разделяли слои. Промывали органическую фазу солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Очищали полученный остаток путем хроматографии на силикагеле (градиент от 0 до 18% EtOAc в гексане) с получением диастереомерной смеси (4:1) (3*S*,4*S*)-1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-3,4,6-трифтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбонитрила (64 мг, 64%) и (3*S*,4*R*)-1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-3,4,6-трифтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбонитрила (17 мг, 17%) в виде белых твердых веществ (суммарный выход 81%). Указаны описательные данные (3*S*,4*R*)-1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-3,4,6-трифтор-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-карбонитрила. Энантиомерный избыток указанного вещества составлял 97% согласно хиральной ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, 15% iPrOH/гексаны, изократический режим, 20 минут), R_t неосновного

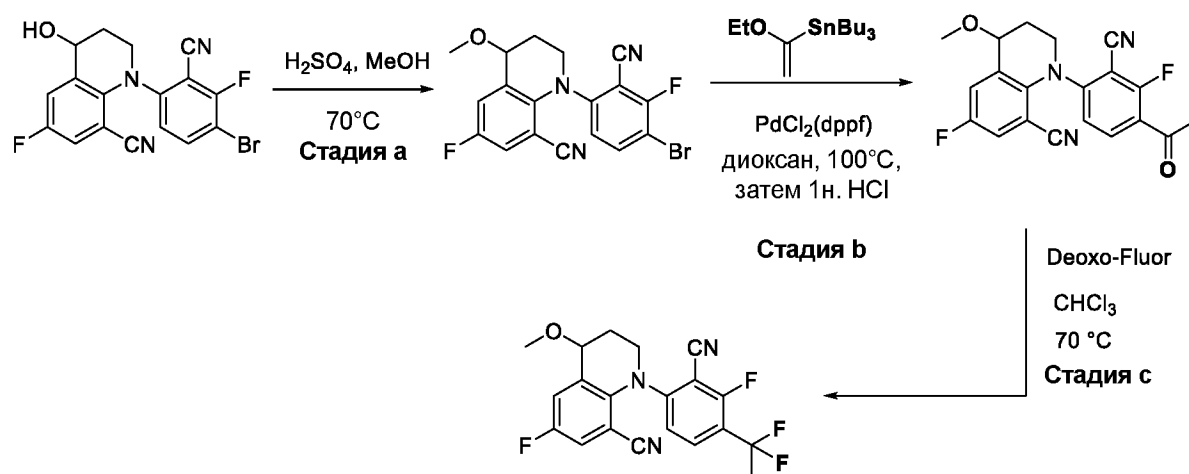
изомера = 7,18 мин, и R_T основного изомера = 7,70 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,11 – 7,99 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 8,2, 3,0 Гц, 1H), 7,80 – 7,70 (m, 1H), 7,28 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,97 (dd, J = 47,5, 3,0 Гц, 1H), 5,52 (d, J = 51,5 Гц, 1H), 4,43 – 4,05 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ : -59,6 (3F), -108,7 (q, J = 11,8, 11,2 Гц, 1F), -116,4 (t, J = 8,6 Гц, 1F), -198,7 (m, 1F), -201,9 (m, 1F). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$ для $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_7\text{N}_3\text{O}_1$, расчет 417,0, эксперимент 416,9.

Пример 131: 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-4-метокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-8-карбонитрил



[0312] Стадия а: В раствор 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-8-карбонитрила (80 мг, 0,21 ммоль) в метаноле (2,1 мл, 0,1М) добавляли концентрированную серную кислоту (120 мкл) и нагревали полученный раствор до температуры обратной конденсации. После завершения гасили реакцию насыщенным NaHCO_3 , экстрагировали раствор этилацетатом и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования органического слоя на целите очищали полученное неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (SiO_2) с градиентом от 0% до 100% дихлорметана в гексанах с получением 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-4-метокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-8-карбонитрила. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,69 (dd, J = 8,3, 8,3 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 7,6, 3,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,90 (ушир.м, 2H), 4,36 (s, 3H), 2,18 (ушир.м, 2H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$, расчет 394,1, эксперимент 394,0.

Пример 132: 1-[2-циано-4-(1,1-дифторэтил)-3-фторфенил]-6-фтор-4-метокси-3,4-дигидро-2Н-хинолин-8-карбонитрил



[0313] Стадия а: Грели раствор 1-(4-бром-2-циано-3-фторфенил)-6-фтор-4-гидроксидигидро-2H-хинолин-8-карбонитрила (400 мг, 1,0 ммоль) в MeOH (4 мл) и конц. H₂SO₄ (0,02 мл) при 70°C в течение 8 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили реакцию нас. NaHCO₃ (20 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта (280 мг, 68%).

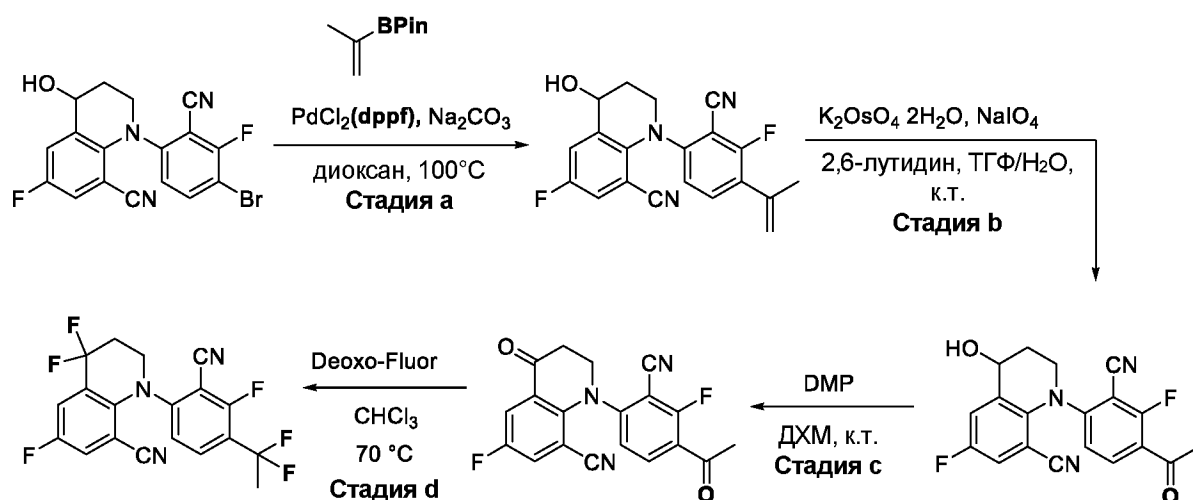
[0314] Стадия б: Перемешивали смесь продукта стадии а (280 мг, 0,69 ммоль), трибутил(1-этоксивинил)олова (0,5 г, 1,39 ммоль, 2,0 экв.) и PdCl₂(dppf) (51 мг, 0,069 ммоль, 10 мол.%) в 1,4-диоксане (7 мл) при 100°C в атмосфере N₂ в течение ночи. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и разбавляли 1н. HCl (10 мл). Оставляли отстаиваться на 2 часа. Гасили реакцию водой, экстрагировали смесь EtOAc (3 × 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта (0,26 г, количественный выход).

[0315] Стадия с: Грели раствор продукта стадии б (130 мг, 0,35 ммоль) и Deoxo-Fluor (50 масс.% в толуоле) (1,25 г, 2,83 ммоль, 8,0 экв.) в CHCl₃ (1 мл) при 70°C в течение 12 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили

реакцию нас. NaHCO_3 (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны $\rightarrow$ 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта (28 мг, 20%).

- 5 [0316] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,77 (m, 1H), 7,73 – 7,57 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,70 – 3,56 (m, 1H), 3,35 (d, $J = 8,4$ Гц, 3H), 2,20 – 1,79 (m, 5H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 390,1, эксперимент 390,1.

Пример 133: 1-[2-циано-3-фтор-4-(трифторметил)фенил]-6-фтор-3,4-дигидро-2H-хинолин-4,8-дикарбонитрил



10

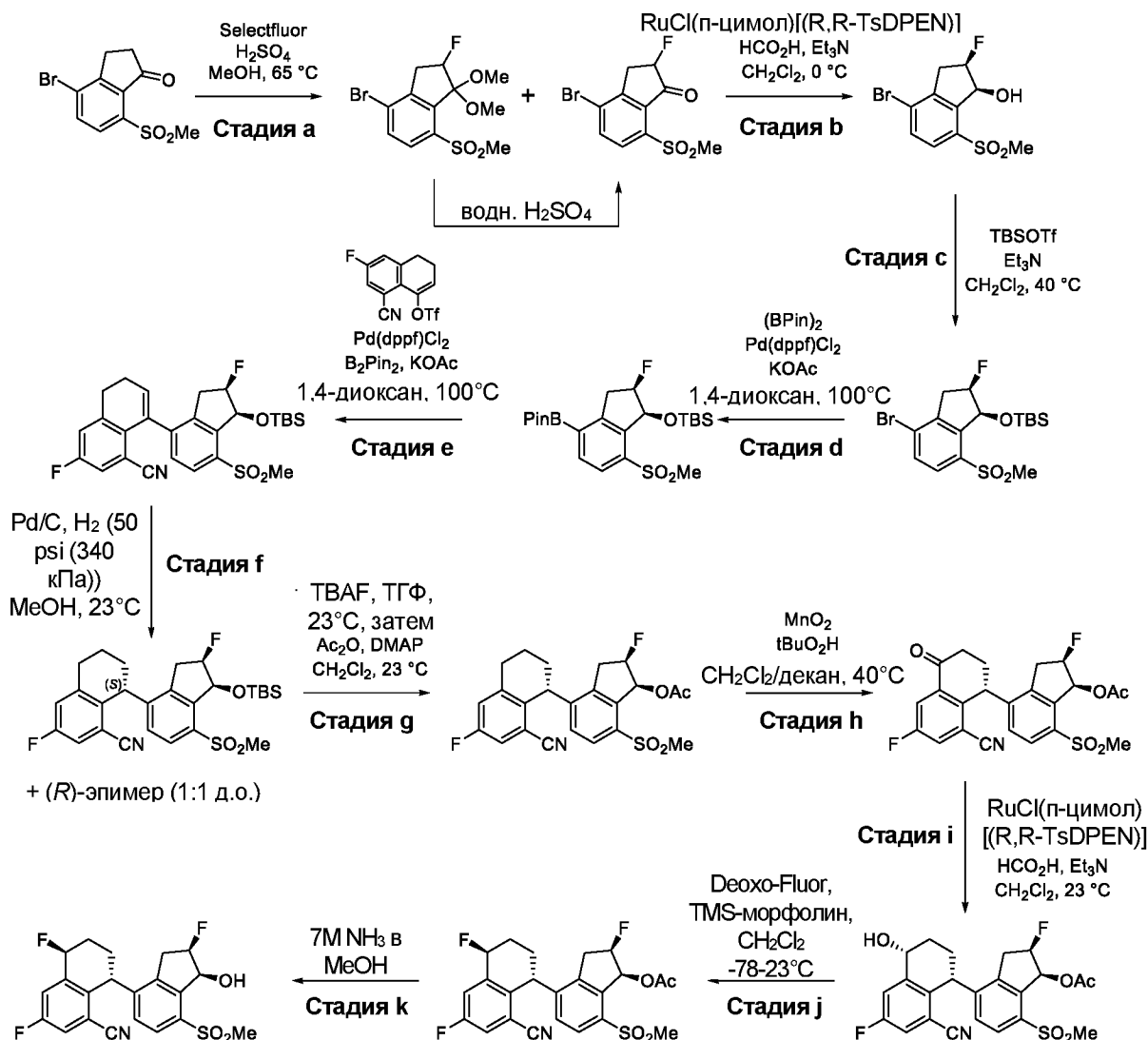
- [0317] **Стадия а:** Перемешивали смесь 1-(4-бром-2-циано-3-фторфенил)-6-фтор-4-гидрокси-3,4-дигидро-2H-хинолин-8-карбонитрила (500 мг, 1,28 ммоль), пинаколового эфира изопропенилбороновой кислоты (0,237 г, 1,41 ммоль, 1,1 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (94 мг, 0,128 ммоль, 10 мол.%) в 1,4-диоксане (6 мл) и 2,0М Na_2CO_3 (2 мл) при 90°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Затем гасили реакцию водой, экстрагировали смесь EtOAc (3×50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны $\rightarrow$ 50% EtOAc в гексанах) с получением продукта (0,50 г, количественный выход).
- 15

[0318] Стадия b: Растворяли продукт стадии a (0,5 г, 1,28 ммоль) в ТГФ/Н₂O (2:1; 6/3 мл). Добавляли 2,6-лутидин (274 мг, 2,56 ммоль, 2 экв.) и NaIO₄ (1,64 г, 7,68 ммоль, 6 экв.), затем K₂OsO₄ · 2H₂O (24 мг, 0,06 ммоль, 5 мол.%). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 15 часов, затем разбавляли 10% раствором Na₂S₂O₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Сушили объединенные органические слои над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 50% EtOAc в гексанах) с получением продукта (390 мг, 87%).

[0319] Стадия c: Растворяли продукт стадии b (0,39 г, 1,11 ммоль) в ДХМ (10 мл). Добавляли периодинан Десса-Мартина (705 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа, затем разбавляли 10% раствором Na₂S₂O₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 30 мл). Сушили объединенные органические слои над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта (240 мг, 62%).

[0320] Стадия d: Грели раствор продукта стадии c (120 мг, 0,34 ммоль) и Deохо-Fluог (50 масс.% в толуоле) (2,42 г, 5,48 ммоль, 16 экв.) в CHCl₃ (1 мл) при 70°C в течение 12 часов. Затем охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и гасили реакцию нас. NaHCO₃ (20 мл), экстрагировали EtOAc (3 × 20 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, гексаны → 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта (25 мг, 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,97 (d, *J* = 8,2 Гц, 2H), 7,83 (t, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,01 (t, *J* = 19,2 Гц, 3H). ИЭР MS [M+H]⁺ для C₁₉H₁₁F₆N₃, расчет 396,0, эксперимент 396,1.

Пример 134: (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0321] Стадия а: Помещали раствор 4-бром-7-метилсульфонил-2,3-дигидроинден-1-она (25,0 г, 86,5 ммоль) в 500 мл сухого метанола в 1 л одногорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и обратным холодильником с осушительной трубкой. Последовательно добавляли SelectFluor (38,2 г, 104 ммоль) и концентрированную серную кислоту (0,5 мл) и кипятили смесь при температуре обратной конденсации в течение 5 часов. После того, как анализ ТСХ указывал на полное израсходование исходного вещества, охлаждали реакционную смесь до температуры окружающей среды. Добавляли водную серную кислоту (0,3 М, 130 мл) и кипятили смесь при температуре обратной конденсации в течение 3 часов для превращения

соответствующего диметилацетата в целевой α -фторкетон. Охлаждали полученный прозрачный раствор до температуры окружающей среды и отгоняли метанол при пониженном давлении. Разбавляли оставшуюся смесь дихлорметаном (1 л) и водой (500 мл). Отделяли органическую фазу и экстрагировали водный раствор дихлорметаном (2 $\times$ 100 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (500 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением α -фторкетона (25,9 г, 84,3 ммоль, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

[0322] Стадия b: Помещали продукт стадии а (25,9 г, 84,3 ммоль) в 1 л одногорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки. В колбу помещали дихлорметан (700 мл), муравьиную кислоту (20,0 мл, 0,50 моль) и триэтиламин (47,0 мл, 0,34 моль). Охлаждали полученный раствор до 0°C и добавляли RuCl(п-цимол)[(R,R)-TsDPEN] (2,2 г, 3,4 ммоль). Перемешивали полученный коричневатый раствор при 0°C в течение 16 часов. После того, как анализ ТСХ показывал полную конверсию исходного вещества, концентрировали реакционную смесь примерно до половины первоначального объема при пониженном давлении. Последовательно промывали оставшийся раствор 1М водным NaOH (400 мл) и солевым раствором (500 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который был достаточно чистым для использования на следующей стадии.

[0323] Определяли энантиомерную чистоту указанного вещества (96% э.и.) путем ВЭЖХ-УФ хроматографии [Chiralpak ®AD-H (4,6 $\times$ 250 мм; 90% i-PrOH-гексаны; расход = 1 мл/мин; 10 мкл пробы 1 мг/мл раствора; детектирование при 254 нм; t₁ = 4,89 мин (неосновной изомер), t₂ = 5,26 мин (основной изомер)]

[0324] Стадия c: Растворяли неочищенное вещество, полученное на предыдущей стадии, в дихлорметане (700 мл) и помещали в 2 л трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную термометром, капельной воронкой, вкладышем магнитной мешалки и обратным холодильником с осушительной трубкой. В смесь за один раз добавляли триэтиламин (105,0 мл, 0,81 ммоль) и добавляли в капельную воронку TBSOTf (96,4 г, 0,37 ммоль). Затем инициировали экзотермическую реакцию, добавляя по каплям TBSOTf со скоростью, требуемой для поддержания непрерывной обратной конденсации. После

завершения добавления кипятили реакционную смесь при температуре обратной конденсации еще 15 минут, после чего анализ ТСХ показывал полную конверсию исходного вещества в продукт. Оставляли раствор охлаждаться до температуры окружающей среды, переносили в делительную воронку и последовательно промывали насыщенным водным NH_4Cl (500 мл) и соевым раствором (500 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Очищали полученный неочищенный продукт путем флэш-хроматографии (SiO_2 , градиент гексаны/ EtOAc) с получением простого TBS эфира в виде белого твердого вещества (26,5 г, 62,6 ммоль, выход 74% за две стадии).

- 10 [0325] **Стадия d:** Объединяли простой TBS эфир, продукт предыдущей стадии (29,5 г, 70,0 ммоль), с B_2Pin_2 (23,0 г, 91,0 ммоль, 1,3 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,1 г, 7,0 ммоль, 0,1 экв.) и ацетатом калия (13,8 г, 0,14 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (230 мл) в 500 мл одnogорлой круглодонной колбе, оборудованной вкладышем магнитной мешалки и обратным холодильником с насадкой для подвода азота. Дегазировали смесь в вакууме, повторно
- 15 наполняли азотом и нагревали до 100°C в течение 2 часов. После того, как анализ ^1H ЯМР отобранной аликвоты показывал полное израсходование исходного вещества, оставляли реакционную смесь охлаждаться до температуры окружающей среды и концентрировали досуха при пониженном давлении. Разделяли остаток в EtOAc (500 мл) и воде (300 мл). Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc
- 20 (2×100 мл). Сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного пинаколборонового эфира, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

- [0326] **Стадия e:** Помещали раствор неочищенного продукта стадии d (70 ммоль) и 8-циано-6-фтор-3,4-дигидронафталин-1-ил-трифторметансульфоната (22,5 г, 70,0 ммоль) в диоксане (230 мл) в 500 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и обратным холодильником с подводом азота. Затем последовательно добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,1 г, 7,0 ммоль) и водный карбонат натрия (2М раствор, 70,0 мл, 40,0 ммоль). Дегазировали смесь в вакууме, повторно наполняли азотом и нагревали до 100°C в течение 1 часа. После завершения взаимодействия удаляли диоксан при

пониженном давлении. Разделяли остаток в EtOAc (500 мл) и воде (500 мл). Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×100 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого алкена (28,5 г, 55,3 ммоль, выход 79%) в виде белой пены.

[0327] Стадия f: Растворяли алкен, полученный на стадии e (28,0 г, 54,0 ммоль), в сухом метаноле (540 мл) и добавляли к палладию на углеродной подложке (5,0 г, 10% Pd по массе) в атмосфере азота. Помещали реакционную смесь в атмосферу водорода при 50 psi (340 кПа) и перемешивали на встряхивателе Парра в течение 4 часов. Справляли избыток водорода и барботировали смесь азотом для удаления остаточного газообразного водорода. Фильтровали полученную суспензию через подложку с целитом и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении с получением неочищенной смеси эпимеров (1:1 д.о.). Для выделения более полярного (*S*)-эпимера очищали неочищенную смесь путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого производного тетралина (9,6 г, 18,5 ммоль, выход 34%) в виде белой пены.

[0328] Стадия g: В раствор простого TBS эфира, полученного на стадии f, в ТГФ (93 мл) по каплям добавляли TBAF (37,2 мл, 37,2 ммоль, 1 М раствор в ТГФ) при температуре окружающей среды. Перемешивали полученный коричневый раствор в течение 20 минут, после чего анализ ТСХ показывал полную конверсию исходного вещества. Разбавляли смесь EtOAc (200 мл) и последовательно промывали водой (200 мл) и солевым раствором (150 мл). Сушили органический экстракт над Na₂SO₄, концентрировали досуха и использовали неочищенный продукт в реакции ацилирования без очистки.

[0329] Растворяли сухое вещество, полученное в результате предыдущего превращения, в дихлорметане (50 мл), затем добавляли DMAP (0,7 г, 5,8 ммоль) и Et₃N (8,0 мл, 77,0 ммоль). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли ангидрид уксусной кислоты (7,3 мл, 77,0 ммоль) в течение 1 минуты. Удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После того, как анализы ТСХ и ЖХМС показывали завершение превращения, разбавляли раствор

дихлорметаном (150 мл) и последовательно промывали водой (200 мл), насыщенным водным NaHCO_3 (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент гексаны/ EtOAc) с получением целевого ацетатного сложного эфира (8,3 г, 18,5 ммоль, выход 100%) в виде белого порошка.

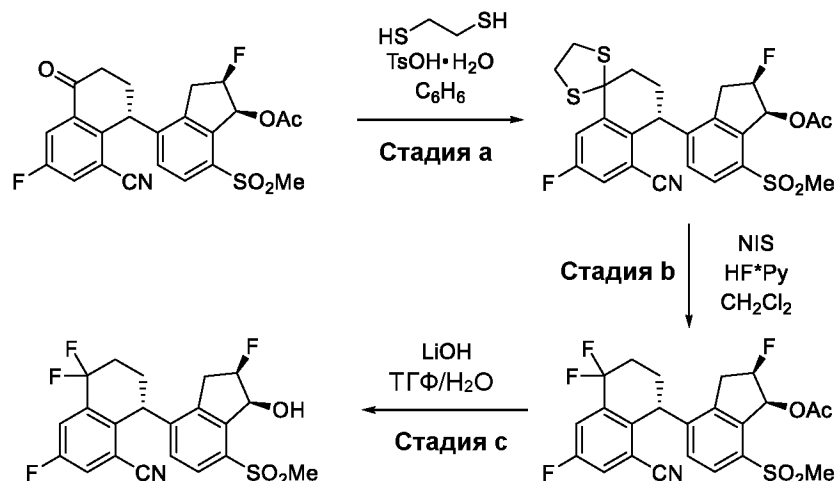
- 5 [0330] **Стадия h:** Помещали сложный ацетатный эфир (8,3 г, 18,6 ммоль), полученный на стадии g, MnO_2 (6,5 г, 75 ммоль) и дихлорметан (93 мл) в 500 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и обратным холодильником. Охлаждали смесь до 0°C и по каплям добавляли $t\text{BuO}_2\text{H}$ (34 мл, 186 ммоль, 5,5 М раствор в декане) в течение 5 минут. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 минут,
- 10 затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали до прекращения выделения газа. Кипятили полученную черную суспензию при температуре обратной конденсации в течение 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли дополнительные количества MnO_2 (6,5 г, 75 ммоль) и $t\text{BuO}_2\text{H}$ (34 мл, 186 ммоль, 5,5 М раствор в декане). Кипятили смесь при температуре обратной
- 15 конденсации еще 48 часов, охлаждали до комнатной температуры. Удаляли неорганические твердые вещества фильтрованием. Пропускали фильтрат через слой целита, промывали водой (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент гексаны/ EtOAc) с получением соответствующего α -тетралона (6,2 г, 13,5 ммоль, выход 72%) в виде белого порошка.
- 20 [0331] **Стадия i:** Помещали раствор α -тетралона (1,5 г, 3,3 ммоль), полученного на стадии h, в дихлорметане (33 мл) в 100 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и осушительной трубкой. В смесь добавляли муравьиную кислоту (0,37 мл, 9,8 ммоль), Et_3N (0,91 мл, 6,5 ммоль) и $\text{RuCl}(\text{п-цимол})[(R,R)\text{-Ts-DPEN}]$ (62 мг, 0,1 ммоль) при температуре окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа.
- 25 Разбавляли полученный коричневый раствор дихлорметаном (70 мл) и промывали насыщенным водным NaHCO_3 . Сушили органический экстракт над Na_2SO_4 и концентрировали досуха при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент дихлорметан/ EtOAc) с получением

соответствующего 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтола (1,43 г, 3,1 ммоль, выход 95%, отдельный эпимер) в виде белого порошка.

- [0332] Стадия j:** Помещали раствор Deохо-Fluor (3,4 мл, 9,1 ммоль, 2,7 М в толуоле) в дихлорметане (52 мл) в 100 мл одногорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и подводом азота, и охлаждали до -78°C , затем по каплям добавляли TMS-морфолин (1,65 мл, 9,2 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 5 минут, затем оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали полученный прозрачный раствор до -78°C и за один раз добавляли твердый 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтол (1,2 г, 2,6 ммоль), полученный на стадии i. Удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. После того, как анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества, разбавляли смесь ДХМ (50 мл) и гасили реакцию насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Растворяли сухой остаток в 1,2-диметоксиэтаноле (60 мл) и добавляли $\text{AgClO}_4 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (0,20 г). Грели смесь при 70°C в течение 1 часа, концентрировали досуха и очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент дихлорметан/ EtOAc), затем растирали с 30 мл МТБЭ и фильтровали с получением целевого α -фтортетралина (1,1 г, 2,4 ммоль, выход 92%, отдельный эпимер) в виде белого твердого вещества.
- [0333] Стадия k:** Суспендировали α -фтортетралин, полученный на стадии j (1,1 г, 2,4 ммоль), в 7М растворе NH_3 в MeOH (90 мл) и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 36 часов. Концентрировали полученный прозрачный раствор досуха при пониженном давлении и очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент дихлорметан/ EtOAc), затем растирали с 30 мл гексанов и фильтровали с получением целевого продукта (0,85 г, 2,0 ммоль, выход 85%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,39 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,69 (dt, $J = 13,5, 5,1$ Гц, 1H), 5,65 – 5,33 (m, 2H), 4,67 – 4,60 (m, 1H), 3,58 (ddd, $J = 20,8, 16,8, 3,4$ Гц, 1H), 3,44 (dd, $J = 5,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,28 – 3,10 (m, 1H), 2,56 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,79 (m, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H). ^{19}F ЯМР

(376 МГц, CDCl₃) δ -110,92 (m), -157,06 (m), -199,18 (m). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₁H₁₈F₃NO₃SNa, расчет 444,1, эксперимент 444,0.

Пример 135: (8R)-3,5,5-трифтор-8-[(1S,2R)-2-фтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]-7,8-дигидро-6H-нафталин-1-карбонитрил



[0334] Стадия а: Помещали смесь [(1S,2R)-4-[(1R)-8-циано-6-фтор-4-оксо-2,3-дигидро-1H-нафталин-1-ил]-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]ацетата (145 мг, 0,31 ммоль), полученного согласно протоколу, описанному в **примере 134**, 1,2-этандитиола (0,38 мл, 4,6 ммоль) и моногидрата *p*-толуолсульфонокислоты (12,0 мг, 0,06 ммоль) в бензоле (25 мл) в одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную насадкой Дина-Старка и обратным холодильником с насадкой для подвода азота. Кипятили смесь при температуре обратной конденсации в течение 16 часов, охлаждали до температуры окружающей среды и промывали 1 М NaOH (25 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт

15 путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент дихлорметан/EtOAc) с получением целевого продукта (0,17 г, 0,31 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

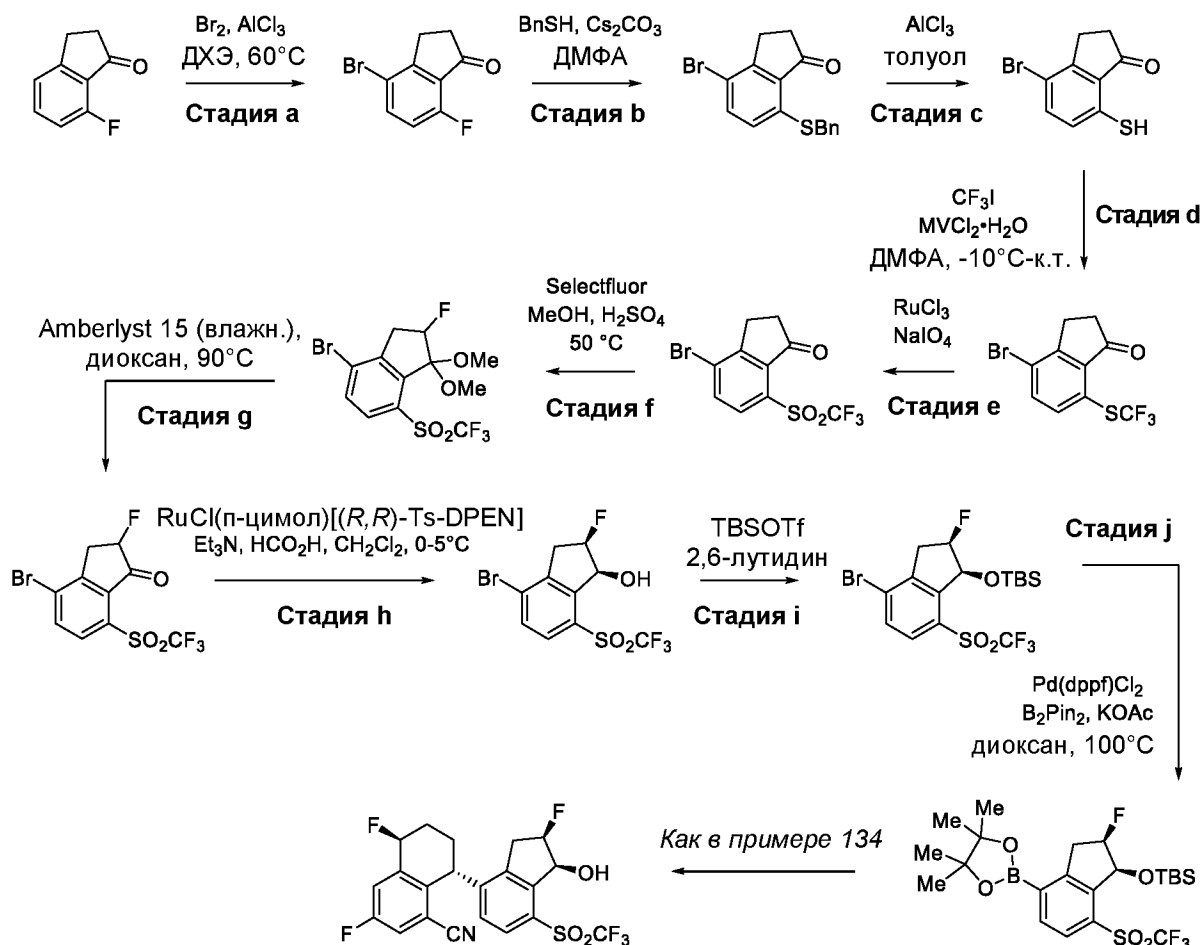
[0335] Стадия б: В охлажденную до -78°C суспензию N-йодсукцинимид (71,0 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли HF·Py (0,19 мл, 0,80 ммоль). Перемешивали

20 полученную темную суспензию в течение 5 минут, после чего по каплям добавляли раствор

1,3-дитиолана, полученного на стадии а (85 мг, 0,16 ммоль), в дихлорметане (1 мл) в течение 1 минуты. Перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 20 минут, затем еще 20 минут при 0°C. После того, как анализ ТСХ показывал завершение конверсии 1,3-дитиолана, разбавляли реакционную смесь дихлорметаном (15 мл) и промывали смесью насыщенного водного NaHCO₃ и Na₂S₂O₃ (1:1, об./об.). Отделяли органическую фазу, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли неочищенное вещество путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент дихлорметан/EtOAc) с получением целевого продукта (33,0 мг, 0,07 ммоль, выход 43%) в виде белого твердого вещества.

[0336] Стадия с: Растворяли 1,1-дифтортетралин, полученный на стадии b (33,0 мг, 0,07 ммоль), в ТГФ (1 мл) и добавляли раствор LiOH•H₂O (8,5 мг, 0,2 ммоль) в воде (0,2 мл) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и отслеживали при помощи анализа ЖХМС. После достижения полной конверсии разбавляли реакционную смесь EtOAc (20 мл) и промывали 1М водной HCl (15 мл). Отделяли органическую фазу и дополнительно экстрагировали водный раствор EtOAc (15 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха при пониженном давлении. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент дихлорметан/EtOAc) с получением целевого продукта (27,0 мг, 0,06 ммоль, выход 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 – 7,65 (m, 2H), 7,51 – 7,38 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,68 (dt, J = 13,5, 5,0 Гц, 1H), 5,51 – 5,32 (m, 1H), 4,64 (ушир.s, 1H), 3,68 – 3,42 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 – 3,03 (m, 1H), 2,62 – 2,38 (m, 1H), 2,38 – 2,08 (m, 2H), 1,95 – 1,85 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -85,85 (d, J = 5260,8 Гц), -109,12 (m), -199,20 (dtd, J = 52,8, 22,4, 13,5 Гц). ИЭРМС [M+Na]⁺ для C₂₁H₁₇F₄NNaO₃S, расчет 462,1, эксперимент 462,0.

Пример 136: (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-(трифторметилсульфонил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0337] Стадия а: В суспензию 7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (10,0 г, 66,6 ммоль) и трихлорида алюминия (22,2 г, 166,5 ммоль, 2,5 экв.) в 1,2-дихлорэтано (190 мл, 0,35М) по каплям добавляли бром (3,58 мл, 70 ммоль, 1,05 экв.). Нагревали полученный раствор до 60°C в течение трех часов, после чего охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и выливали в лед. Экстрагировали реакционную смесь МТБЭ, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в 1:1 растворе CH_2Cl_2 :гексаны) с получением 4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она.

[0338] Стадия b: В суспензию 4-бром-7-фтор-2,3-дигидро-1H-инден-1-она (17,0 г, 74,3 ммоль) и Cs_2CO_3 (26,6 г, 81,7 ммоль, 1,1 экв.) в ДМФА (372 мл, 0,2 М) добавляли бензилмеркаптан (9,24 г, 8,71 мл, 1,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь при

комнатной температуре в течение 90 минут. Осаждали целевой продукт из раствора, добавляя 1,5 л воды, и сушили в глубоком вакууме в течение ночи. Использовали полученный неочищенный продукт (23,1 г, выход 93%) без дополнительной очистки.

5 [0339] **Стадия с:** Суспендировали неочищенный простой тиоэфир, полученный на стадии б (23,1 г, 69,2 ммоль), в толуоле (692 мл, 0,1М). Добавляли трихлорид алюминия (10,2 г, 1,1 экв.) при комнатной температуре. Через три часа добавляли дополнительную порцию трихлорида алюминия (3,6 г, 27 ммоль, 0,4 экв.). После завершения взаимодействия гасили реакцию водой, экстрагировали смесь этилацетатом и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в 1:3 растворе CH_2Cl_2 в гексанах) с получением целевого тиофенола в виде желтого
10 твердого вещества (13,4 г, выход 80%).

[0340] **Стадия d:** Осторожно дегазировали раствор тиофенольного продукта стадии с (6,7 г, 27,6 ммоль) и гидрата дихлорида метилвиологена (710 мг, 0,1 экв.) в ДМФА (55 мл, 0,5М), проводя три цикла замораживания-вакуумирования-размораживания в атмосфере
15 азота. Охлаждали полученный раствор до температуры от -10 до -5°C на бане солевой раствор-лед и барботировали избыток CF_3I через реакционную смесь. Затем перемешивали реакционную смесь в течение ночи в атмосфере CF_3I . Осторожно гасили реакцию при комнатной температуре водой (происходит выделение остаточного газообразного CF_3I , проводить с осторожностью), экстрагировали этилацетатом и концентрировали. Очищали
20 неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в гексанах) с получением целевого простого тиоэфира (5,21 г, выход 61%).

[0341] **Стадия e:** В раствор продукта стадии d (10,45 г, 33,6 ммоль) в MeCN (129 мл, 0,26 М относительно исходного вещества), CCl_4 (129 мл, 0,26 М относительно исходного вещества) и H_2O (258 мл, 0,13М относительно исходного вещества) добавляли трихлорид
25 рутения (697 мг, 3,36 ммоль, 0,1 экв.), затем периодат натрия (29,6 г, 138,4 ммоль, 4,12 экв.). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа и после завершения экстрагировали CH_2Cl_2 (x2). Промывали объединенные органические слои насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, промывали соевым раствором и сушили над сульфатом натрия, после чего концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем флэш-

хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в 1:3 растворе CH_2Cl_2 в гексанах) с получением сульфона в качестве продукта в виде белого твердого вещества (10,53 г, выход 91%). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}_3\text{S}$; расчет 342,9, эксперимент 342,9.

5 [0342] **Стадия f:** Нагревали раствор сульфонового продукта стадии e (3,5 г, 10,2 ммоль) и Selectfluor (4,32 г, 12,2 ммоль, 1,2 экв.) в метаноле (102 мл, 0,1M) до 50°C. Добавляли серную кислоту (27 мкл, 5 мол.%) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 48 часов. Затем разбавляли раствор диэтиловым эфиром, отфильтровывали полученный белый осадок и отбрасывали. Концентрировали органический раствор и очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в 1:3 растворе CH_2Cl_2 в гексанах) с получением диметилацетата в качестве продукта в виде белого твердого вещества (3,57 г, выход 87%).

15 [0343] **Стадия g:** Нагревали раствор ацетального продукта стадии f (3,18 г, 7,8 ммоль) и влажного Amberlyst 15 (4,77 г, 150 масс.%) в диоксане (31 мл, 0,2 M) до 90°C в течение ночи. После завершения удаляли полимерные гранулы путем фильтрования и очищали концентрированное неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в 1:3 растворе CH_2Cl_2 в гексанах) с получением целевого фторированного кетона (2,33 г, выход 83%).

20 [0344] **Стадия h:** Барботировали раствор инданового продукта стадии g (2,5 г, 6,93 ммоль) в дихлорметане (28 мл, 0,25M) газообразным азотом, после чего добавляли муравьиную кислоту (783 мкл, 956 мг, 20,8 ммоль, 3 экв.) и триэтиламин (1,94 мл, 1,41 г, 13,9 ммоль, 2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. Добавляли $\text{RuCl}(\text{п-цимол})[(R,R)\text{-Ts-DPEN}]$ (44,5 мг, 0,07 ммоль, 0,01 экв.) и перемешивали реакционную смесь как минимум в течение 12 часов при 0-5°C. После достижения полной конверсии гасили реакцию насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали смесь CH_2Cl_2 . Концентрировали объединенные органические 25 слои и очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 20% этилацетата в 1:1 растворе CH_2Cl_2 :гексаны) с получением целевого инданола (2,0 г, выход 80%) в качестве единственного диастереомера. Энантиомерный избыток указанного вещества составлял 98% при определении путем хиральной ВЭЖХ (Chiralpak AD-H, 20%

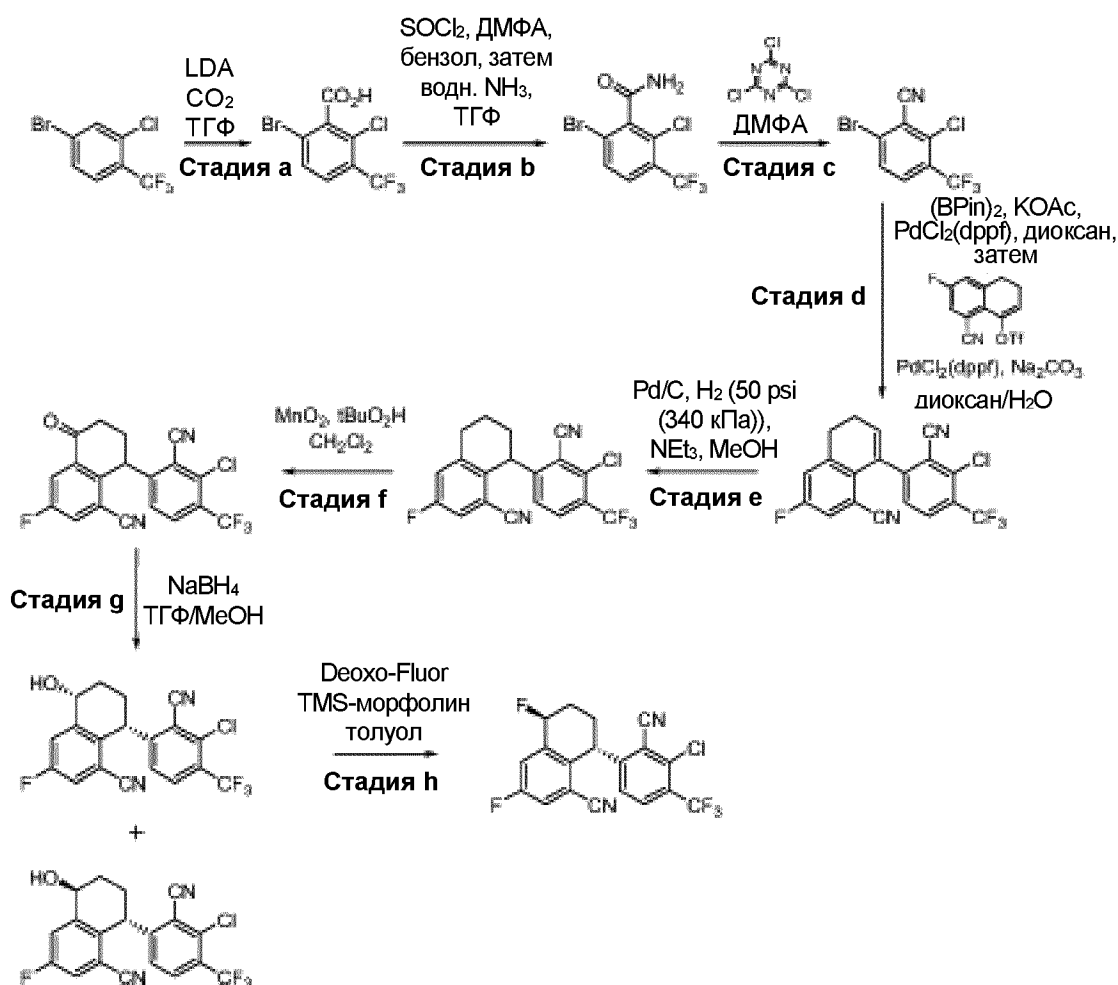
iPrOH/гексаны, изократический режим, 20 минут), для сравнения при восстановлении 2-фторинданона боргидридом натрия получали рацемический образец.

[0345] Стадия i: В раствор хирального инданола, полученного на стадии h (1,01 г, 2,75 ммоль), в CH₂Cl₂ (11 мл, 0,25M) добавляли 2,6-лутидин (800 мкл, 6,9 ммоль, 2,5 экв.) и TBSOTf (791 мкл, 3,44 ммоль, 1,25 экв.) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения концентрировали реакционную смесь непосредственно на целите и очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 10% этилацетата в гексанах) с получением простого TBS эфира (1,35 г, выход 100%).

[0346] Стадия j: Объединяли простой TBS эфир, продукт стадии i (674 мг, 1,41 ммоль), с B₂Pin₂ (457 мг, 1,8 ммоль, 1,3 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (103 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.) и ацетатом калия (213 мг, 3 ммоль, 2,2 экв.) в диоксане (14 мл, 0,1M) и нагревали полученный раствор до 100°C в течение трех часов. Концентрировали реакционный раствор и очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 30% этилацетата в гексанах) с получением целевого пинаколборонового эфира (638 мг, выход 86%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0347] Протоколы следующих стадий идентичны **примеру 134**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,52 (ddd, J = 8,3, 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,40 (ddd, J = 7,5, 2,7, 1,7 Гц, 1H), 6,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,73 – 5,50 (m, 2H), 5,46 – 5,23 (m, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 3,79 – 3,51 (m, 1H), 3,36 – 3,20 (m, 1H), 3,02 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 2,61 – 2,43 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -77,43, -110,37 (d, J = 1,6 Гц), -157,81 (d, J = 45,0 Гц), -197,41 – -202,71 (m). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₁H₁₅F₆NNaO₃S, расчет 498,1, эксперимент 498,0.

Пример 137: (5S,8R)-8-[3-хлор-2-циано-4-(трифторметил)фенил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



- [0348] **Стадия а:** Помещали раствор 4-бром-2-хлор-1-(трифторметил)бензола (15,0 г, 57,8 ммоль) в тетрагидрофуране (600 мл) в 1 л одногорлую круглодонную колбу, оборудованную насадкой для подвода азота с резиновой пробкой. Охлаждали раствор до -78°C и по каплям при помощи шприца добавляли раствор LDA (43 мл, 87,0 ммоль, 2 М раствор в смеси ТГФ/гептан/этилбензол) в течение 10 минут. Перемешивали смесь при -78°C в течение 1 часа, после чего через смесь барботировали сухой газообразный CO₂ в течение 30 минут при -78°C. Заменяли охлаждающую баню на смесь лед/вода и продолжали барботировать CO₂ еще 30 минут. Осторожно выливали реакционную смесь в 3 М водный раствор HCl (700 мл) при интенсивном перемешивании и экстрагировали продукт EtOAc (3×300 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Отгоняли растворитель при пониженном давлении и разделяли остаток

в 3 М водном NaOH (400 мл) и МТБЭ (250 мл). Отделяли органическую фазу и дополнительно экстрагировали водную фазу МТБЭ (200 мл). Подкисляли отделенный водный раствор 3 М водной HCl до pH ~ 3 и экстрагировали продукт дихлорметаном (3×200 мл). Сушили объединенные экстракты над Na₂SO₄ и концентрировали досуха с
5 получением соответствующей бензойной кислоты (17,5 г, 57,6 ммоль, выход 99%) в виде оранжевого маслянистого вещества.

[0349] Стадия b: Помещали смесь бензойной кислоты, полученной на стадии а (17,5 г, 57,6 ммоль), тионилхлорида (12,6 мл, 173,0 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (0,3 мл) в сухом бензоле (290 мл) в 500 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную
10 обратным холодильником с осушительной трубкой. Кипятили реакционную смесь при температуре обратной конденсации в течение 6 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и отгоняли избыток тионилхлорида и бензола при пониженном давлении. Растворяли маслянистый остаток в ТГФ (150 мл) и по каплям добавляли в течение 30 минут в охлажденный до 0°C 30% водный гидроксид аммония (150 мл). После
15 завершения добавления интенсивно перемешивали реакционную смесь в течение 20 минут. Экстрагировали продукт дихлорметаном (3×200 мл). Сушили объединенные экстракты над Na₂SO₄ и концентрировали досуха при пониженном давлении. Растирали маслянистый остаток с гексанами (200 мл) и собирали полученный серый осадок путем фильтрования с получением соответствующего бензамида (15,0 г, 49,7 ммоль, выход 86%) в виде серого
20 твердого вещества.

[0350] Стадия c: Грели смесь бензамида, полученного на стадии b (30,1 г, 99,5 ммоль), и цианурхлорида (25,6 г, 139,4 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (170 мл) при 70°C в течение 2 часов. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в 500 мл воды. Экстрагировали продукт EtOAc (3×200 мл). Промывали объединенные органические
25 экстракты водой (2×300 мл) и солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха при пониженном давлении. Разделяли полученный остаток путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 25% этилацетата в гексанах) с получением целевого бензонитрила (15,1 г, 53,0 ммоль, выход 53%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

[0351] Стадия d: Объединяли бензонитрил, полученный на стадии с (0,5 г, 1,8 ммоль), с B_2Pin_2 (0,58 г, 2,3 ммоль, 1,3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,13 г, 0,18 ммоль, 0,1 экв.) и ацетатом калия (0,35 г, 3,5 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (9 мл, 0,2 М) в 40 мл пробирке, оборудованной вкладышем магнитной мешалки. Дегазировали смесь в вакууме, повторно наполняли азотом и нагревали до 90°C в течение 1 часа. После того, как анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества, оставляли реакционную смесь охлаждаться до температуры окружающей среды и концентрировали досуха при пониженном давлении. Разделяли остаток в EtOAc (30 мл) и воде (20 мл). Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×15 мл). Сушили объединенные органические экстракты над Na_2SO_4 и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного пинаколборонового эфира, который использовали без дополнительной очистки.

[0352] К неочищенному пинаколбороновому эфиру и диоксану (9 мл, 0,2 М) добавляли 8-циано-6-фтор-3,4-дигидронафталин-1-ил-трифторметансульфонат (0,57 г, 1,8 ммоль) и помещали смесь в 40 мл пробирку. Затем последовательно добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,13 г, 0,18 ммоль) и 2 М водный раствор карбоната натрия (1,8 мл, 3,6 ммоль). Дегазировали смесь в вакууме, повторно наполняли азотом и нагревали до 100°C в течение 1 часа. После завершения удаляли диоксан при пониженном давлении. Разделяли остаток в EtOAc (30 мл) и воде (20 мл). Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×15 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого алкена (0,27 г, 0,7 ммоль, выход 41%) в виде коричневатого твердого вещества.

[0353] Стадия e: Растворяли алкен, полученный на стадии d (0,27 г, 0,7 ммоль), в сухом метаноле (10 мл) и триэтиламине (0,5 мл, 3,6 ммоль), затем добавляли палладий на углеродной подложке (80,0 мг, 10% Pd по массе) в атмосфере азота. Помещали реакционную смесь в атмосферу водорода при 50 psi (340 кПа) и перемешивали на встряхивателе Парра в течение 1 часа. Справляли избыток водорода и барботировали смесь азотом для удаления остаточного газообразного водорода. Фильтровали полученную

суспензию через подложку с целитом и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении с получением неочищенной смеси целевого продукта и соответствующих дехлорированных соединений. Для выделения целевого продукта очищали неочищенную смесь путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент гексаны/ EtOAc) с получением

5 производного тетралина (0,1 г, 0,26 ммоль, выход 37%) в виде белого твердого вещества.

[0354] Стадия f: Помещали производное тетралина, полученное на стадии e (0,3 г, 0,8 ммоль), MnO_2 (0,28 г, 3,2 ммоль) и дихлорметан (4 мл, 0,2 М) в 40 мл пробирку, оборудованную вкладышем магнитной мешалки. Охлаждали смесь до 0°C и по каплям добавляли $t\text{BuO}_2\text{H}$ (1,5 мл, 8 ммоль, 5,5 М раствор в декане) в течение 5 минут.

10 Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 минут, затем оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали до прекращения выделения газа. Закрывали пробирку и выдерживали полученную черную суспензию при 40°C в течение 24 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли дополнительные количества MnO_2 (0,28 г, 3,2 ммоль) и $t\text{BuO}_2\text{H}$ (1,5 мл, 8 ммоль,

15 5,5 М раствор в декане). Кипятили смесь при температуре обратной конденсации еще 48 часов и охлаждали до комнатной температуры. Удаляли неорганические твердые вещества фильтрованием. Разбавляли фильтрат дихлорметаном (30 мл), пропускали через слой целита, промывали водой (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент

20 гексаны/ EtOAc) с получением соответствующего α -тетралона (0,14 г, 0,36 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества.

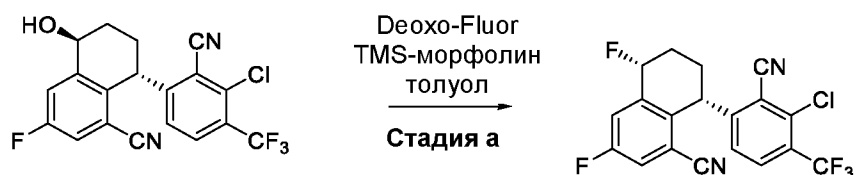
[0355] Стадия g: В охлажденный до 0°C раствор α -тетралона, полученного на стадии f (70,0 мг, 0,18 ммоль), в смеси MeOH (2 мл) и ТГФ (3 мл) за один раз добавляли NaBH_4 (14,0 мг, 0,36 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут и выливали в

25 1М водную HCl (10 мл). Экстрагировали неочищенный продукт EtOAc (3×30 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали досуха с получением рацемической смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров. Для отделения диастереомеров разделяли неочищенную смесь путем колоночной хроматографии (SiO_2 , градиент гексаны/ EtOAc) с получением основного *цис*-

диастереомера (52,0 мг, 0,13 ммоль, выход 74%, менее полярный продукт), а также неосновного *транс*-диастереомера (8,0 мг, 0,02 ммоль, выход 11%, более полярный продукт). Получали оба соединения в виде белых твердых веществ.

- [0356] **Стадия f:** Охлаждали раствор Deохо-Fluor (0,17 мл, 0,45 ммоль, 2,7 М в толуоле) в толуоле (2,6 мл) до 0°C в атмосфере азота, затем добавляли TMS-морфолин (81 мкл, 0,46 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 минут, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали полученный раствор до 0°C и за один раз добавляли твердый 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтол (51,0 мг, 0,13 ммоль), полученный на стадии e. Удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. После того, как анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества, разбавляли смесь EtOAc (20 мл) и гасили реакцию насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Очищали сухой остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент дихлорметан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (44,0 мг, 0,11 ммоль, выход 86%, отдельный эпимер) в виде белой пены. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 2,7 Гц, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 7,5, 2,7, 1,6 Гц, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 5,58 (dt, *J* = 49,9, 4,0 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H), 2,75 – 2,50 (m, 1H), 2,26 – 2,10 (m, 1H), 2,07 – 1,78 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -63,06, -109,85, -159,45. ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₁₉H₁₀ClF₅N₂Na, расчет 419,0, эксперимент 419,2.

Пример 138: (5*R*,8*R*)-8-[3-хлор-2-циано-4-(трифторметил)фенил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



- [0357] **Стадия a:** Охлаждали раствор Deохо-Fluor (26,0 мкл, 0,07 ммоль, 2,7 М в толуоле) в толуоле (0,25 мл) до 0°C в атмосфере азота, затем добавляли TMS-морфолин (13,0 мкл, 0,072 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 минут, затем

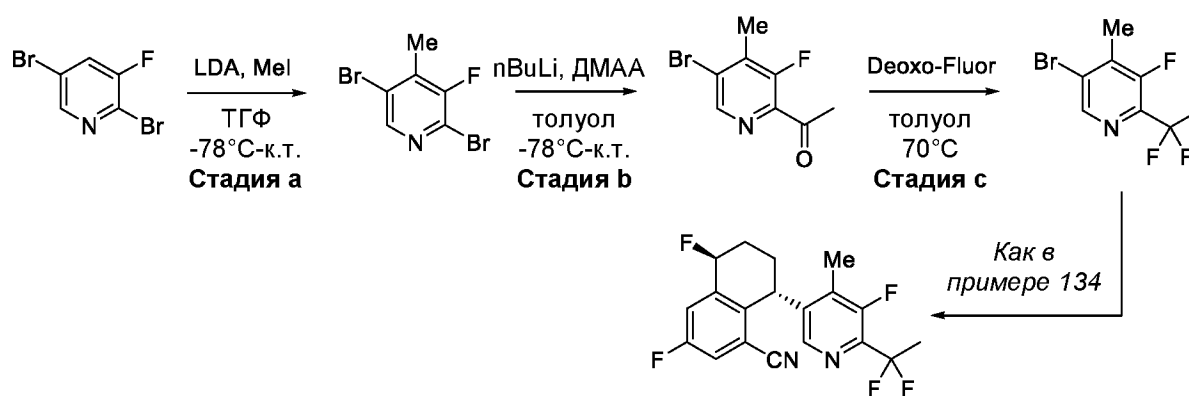
оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали полученный раствор до 0°C и добавляли суспензию 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтола (8,0 мг, 0,02 ммоль, получен аналогично **примеру 134**) в сухом толуоле (0,5 мл). Удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при

5 комнатной температуре. После того, как анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества, разбавляли смесь EtOAc (10 мл) и гасили реакцию насыщенным водным NaHCO₃ (3 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Очищали сухой остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂,

10 градиент дихлорметан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (7,0 мг, 0,018 ммоль, выход 87%, отдельный эпимер) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 2,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 7,6, 2,5 Гц, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 (ddd, J = 49,8, 8,4, 4,7 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,51 – 2,31 (m, 1H), 2,34 – 2,07 (m, 2H), 2,03 – 1,86 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -63,03, -109,89, -169,86 (d, J = 50,8 Гц). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₁₉H₁₀ClF₅N₂Na, расчет 419,0,

15 эксперимент 419,0.

Пример 139: (5S,8S)-8-[6-(1,1-дифторэтил)-5-фтор-4-метилпиридин-3-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0358] **Стадия а:** Помещали смесь LDA (30 мл, 59,3 ммоль, 2 М раствор в смеси

20 ТГФ/гептан/этилбензол) и сухого ТГФ (240 мл) в атмосфере азота в 500 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и насадкой для подвода азота с резиновой пробкой. Охлаждали раствор до -78°C в атмосфере азота и по

каплям при помощи шприца добавляли раствор 2,5-дибром-3-фторпиридина (12,1 г, 47,4 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) в течение 20 минут. Перемешивали полученную смесь в течение 30 минут и по каплям добавляли MeI (5 мл, 81 ммоль) в течение 5 минут при -78°C. Затем удаляли охлаждающую баню и оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа, после чего гасили реакцию насыщенным водным NH₄Cl (200 мл). Переносили смесь в делительную воронку, разбавляли водой (100 мл) и EtOAc (200 мл). Отделяли органическую фазу и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×100 мл), промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 30% этилацетата в гексанах) с получением 2,5-дибром-3-фтор-4-метилпиридина (12,0 г, 44,6 ммоль, выход 94%) в виде бесцветного кристаллизующегося маслянистого вещества.

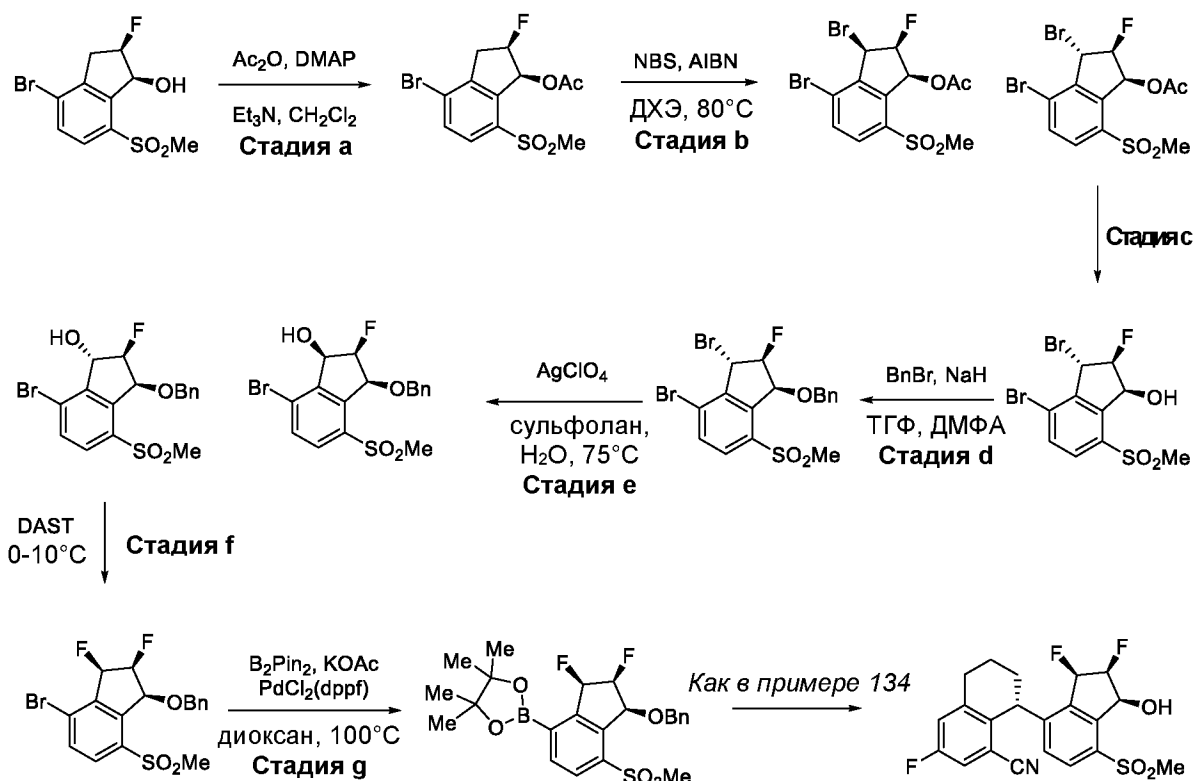
[0359] Стадия b: Помещали раствор 2,5-дибром-3-фтор-4-метилпиридина (6,0 г, 22,3 ммоль) в толуоле (110 мл) в 250 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и насадкой для подвода азота с резиновой пробкой. Охлаждали полученный раствор до -78°C и по каплям при помощи шприца добавляли nBuLi (9,8 мл, 24,5 ммоль) в течение 10 минут. Перемешивали полученный гетерогенный раствор при -78°C в течение 20 минут, после чего по каплям добавляли *N,N*-диметилацетамид (3,2 мл) в течение 1 минуты. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут и гасили реакцию насыщенным водным NH₄Cl (50 мл) при -78°C. Разбавляли полученную двухфазную смесь водой (50 мл) и EtOAc (100 мл). Отделяли органическую фазу и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×100 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и удаляли растворитель при пониженном давлении. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 40% этилацетата в гексанах) с получением соответствующего 2-ацетилпиридина (2,8 г, 12,1 ммоль, выход 54%) в виде бесцветного кристаллизующегося маслянистого вещества.

[0360] Стадия с: Помещали смесь 2-ацетилпиридина, полученного на стадии b (2,8 г, 12,0 ммоль), и Deохо-Fluor (6,7 мл, 36 ммоль) в толуоле (60 мл) в 250 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и обратным холодильником с осушительной трубкой. Выдерживали смесь при 70°C в течение 24 часов.

- 5 Несмотря на неполную конверсию, охлаждали двухфазную реакционную смесь до температуры окружающей среды и выливали в насыщенный водный NaHCO₃ (200 мл) при интенсивном перемешивании. Затем разбавляли смесь EtOAc (200 мл) и фильтровали через подложку с целитом. Отделяли органическую фазу и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×70 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли неочищенное вещество путем флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 30% этилацетата в гексанах) с получением 5-бром-2-(1,1-дифторэтил)-3-фтор-4-метилпиридина (1,9 г, 7,5 ммоль, выход 63%) в виде желтоватой жидкости.
- 10

[0361] Протоколы следующих стадий идентичны **примеру 134**. Описательные данные указанных в заголовке соединений: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,56 (dt, *J* = 49,9, 3,3 Гц, 1H), 4,69 (ушир.s, 1H), 2,64 – 2,36 (m, 4H), 2,27 – 2,09 (m, 1H), 2,08 – 1,85 (m, 4H), 1,83 – 1,67 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ - 89,77 (m), -110,97 (m), -125,45, -156,81 (m). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₉H₁₆F₅N₂, расчет 367,1, эксперимент 367,2.

- 20 **Пример 140: (8*R*)-8-[(1*S*,2*S*,3*R*)-2,3-дифтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил.**



[0362] Стадия а: В ледяной раствор (1*S*,2*R*)-4-бром-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола (11,5 г, 37,3 ммоль) в дихлорметане (190 мл, 0,2М) добавляли DMAP (1,4 г, 11,2 ммоль) и триэтиламин (10,4 мл, 75 ммоль, 2 экв.), затем по каплям добавляли ангидрид уксусной кислоты (7,1 мл, 75 ммоль, 2 экв.). Оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение одного часа. После завершения гасили реакцию насыщенным водн. NaHCO₃, экстрагировали полученный раствор дихлорметаном (2х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали на целите. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле (0-10% этилацетата в гексанах) с получением [(1*S*,2*R*)-4-бром-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]ацетата (13,1 г, выход 100%). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₁₂H₁₂BrFO₄S, расчет 351,0, эксперимент 351,0.

[0363] Стадия б: Нагревали раствор дихлорэтана (0,2М, 190 мл), содержащий [(1*S*,2*R*)-4-бром-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]ацетат (13,5 г, 38,5 ммоль), 2,2'-азобис(2-метилпропаннитрил) (40 мг, 1 мол%) и *N*-бромсукцинимид (7,54 г, 1,1 экв.),

до температуры обратной конденсации в течение 90 минут. После завершения охлаждали реакционную смесь и разделяли в этилацетате и насыщенном NaHCO_3 . Собирали органический слой, промывали разбавленным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали на целите. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле (5% этилацетата в смеси 1:3 CH_2Cl_2 :гексаны) с получением двух бромированных диастереомеров, [(1*S*,2*S*,3*R*)-3,4-дибром-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]ацетата (6,83 г, выход 41%) и [(1*S*,2*S*,3*S*)-3,4-дибром-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]ацетата (2,5 г, выход 15%). Диастереомерные продукты элюировались в указанном порядке.

- 10 **[0364] Стадия с:** В раствор [(1*S*,2*S*,3*R*)-3,4-дибром-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]ацетата (6,73 г, 15,6 ммоль) в ТГФ (0,08М, 195 мл) при 0°C добавляли 0,5 М водный раствор LiOH (5,93 мл, 1,5 экв.) и оставляли реакционную смесь перемешиваться при 0°C на три часа, после чего гасили реакцию при 0°C при помощи 1*N*. HCl. Трижды экстрагировали полученный раствор метиленхлоридом, сушили органические
- 15 слои над Na_2SO_4 и очищали путем флэш-хроматографии с использованием 0-20% этилацетата в [1:1 гексаны:дихлорметан] с получением (1*S*,2*S*,3*S*)-3,4-дибром-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола (3,68 г, выход 61%).

- [0365] Стадия d:** В раствор (1*S*,2*S*,3*S*)-3,4-дибром-2-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола (3,68 г, 9,5 ммоль) и бензилбромид (6,77 мл, 9,75 г, 57 ммоль, 6 экв.) в ТГФ (38 мл, 0,25М относительно инданола) и ДМФА (9,5 мл, 1М относительно инданола) медленно добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 440 мг, 10,5 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. На следующий день добавляли 3 дополнительных эквивалента BnBr и 0,55 эквивалента NaNH и проводили взаимодействие
- 20 до завершения в течение двух часов. Гасили реакцию 1*N*. HCl, экстрагировали раствор этилацетатом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем флэш-хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% этилацетата в гексанах с получением (1*S*,2*S*,3*S*)-1,7-дибром-2-фтор-4-метилсульфонил-3-фенилметокси-2,3-дигидро-1*H*-индена в виде белой пены (2,46 г, выход 54%).

[0366] Стадия e: В раствор (1*S*,2*S*,3*S*)-1,7-дибром-2-фтор-4-метилсульфонил-3-фенилметокси-2,3-дигидро-1*H*-индена (2,46 г, 5,1 ммоль) в сульфолане (28,4 мл) и воде (5,6 мл) добавляли гидрат перхлората серебра (с неизвестной стереохимией гидрата) (2,13 г, ~10,3 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 75°C в течение ночи без доступа света.

5 Через 23 часа исходное вещество было практически полностью израсходовано, гасили реакцию H₂O. После разбавления МТБЭ из двухфазной смеси можно отфильтровывать соли серебра, собирали органические слои и сушили над сульфатом натрия. Очистка путем флэш-хроматографии (0-5%-50% этилацетата в дихлорметане) приводила к получению диастереомерных спиртовых продуктов (1*R*,2*R*,3*S*)-7-бром-2-фтор-4-метилсульфонил-3-фенилметокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола (750 мг, выход 35%) и (1*S*,2*R*,3*S*)-7-бром-2-фтор-4-метилсульфонил-3-фенилметокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола (470 мг, выход 22%). Диастереомерные продукты элюировались в указанном порядке, указанный последним изомер использовали на последующих стадиях. ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₁₇H₁₆BrFO₄S, расчет 437,0, эксперимент 437,0.

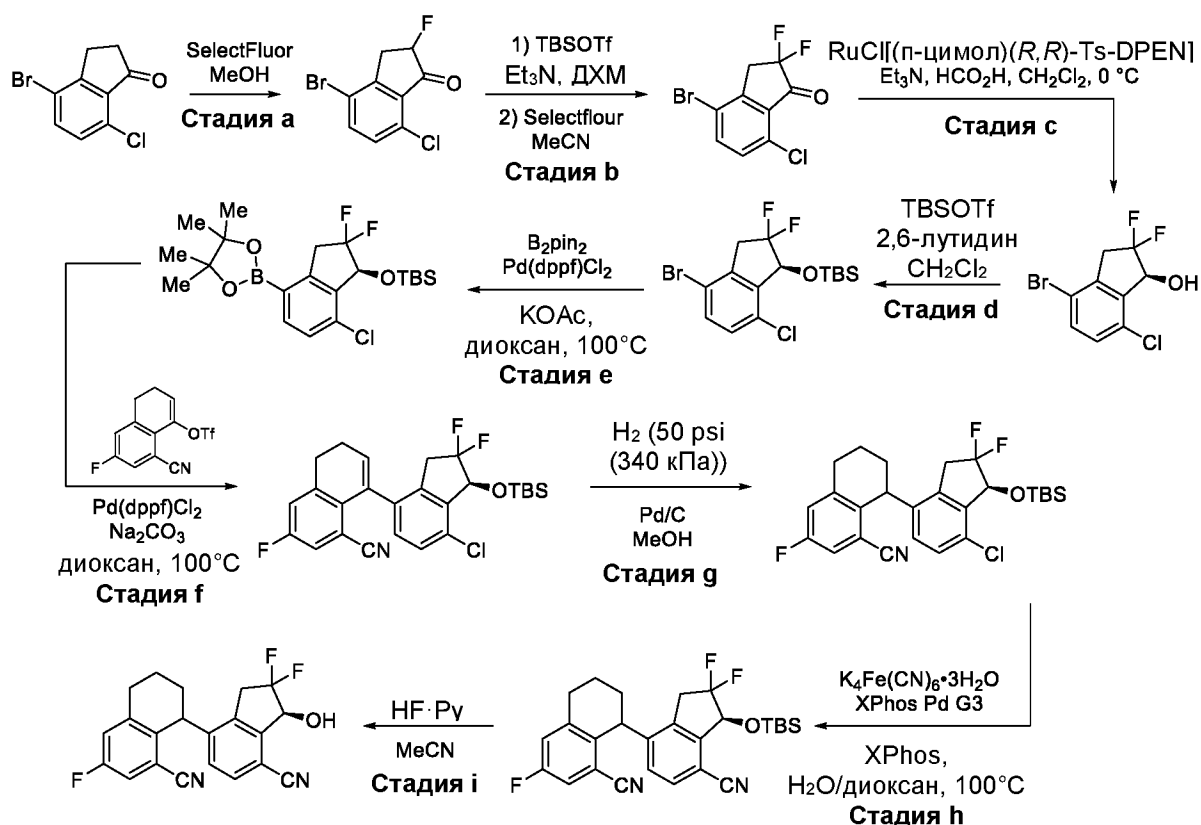
15 [0367] Стадия f: В ледяной раствор (1*S*,2*R*,3*S*)-7-бром-2-фтор-4-метилсульфонил-3-фенилметокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ола (386 мг, 0,93 ммоль) в дихлорметане (0,1М, 9,3 мл) добавляли трифторид (диэтиламино)серы (492 мкл, 600 мг, 3,7 ммоль, 4 экв.) и перемешивали полученный раствор при температуре от 0 до 10°C в течение трех часов, после чего гасили реакцию насыщенным NaHCO₃. Экстрагировали органические вещества этилацетатом, сушили над Na₂SO₄ и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (10% этилацетата в гексанах, изократический режим) с получением двух фторированных продуктов: (1*S*,2*S*,3*S*)-7-бром-1,2-дифтор-4-метилсульфонил-3-фенилметокси-2,3-дигидро-1*H*-индена (нежелательный изомер, менее полярный, 158 мг, выход 40%) и (1*R*,2*S*,3*S*)-7-бром-1,2-дифтор-4-метилсульфонил-3-фенилметокси-2,3-дигидро-1*H*-индена (целевой изомер, более полярный, 234 мг, выход 60%).

[0368] Стадия g: Объединяли (1*R*,2*S*,3*S*)-7-бром-1,2-дифтор-4-метилсульфонил-3-фенилметокси-2,3-дигидро-1*H*-инден (234 мг, 0,56 ммоль), B₂Pin₂ (185 мг, 0,73 ммоль, 1,3 экв.), KOAc (121 мг, 1,23 ммоль, 2,2 экв.) и PdCl₂(dppf) (44 мг, 0,06 ммоль, 10 мол.%) в диоксане (5,6 мл, 0,1М). Барботировали полученный раствор азотом и нагревали до 100°C

до израсходования всего исходного вещества (2,5 ч). Фильтровали неочищенную реакционную смесь через целит, концентрировали, помещали в этилацетат и промывали водой для удаления оставшегося КОАс. Использовали полученное твердое вещество на стадии перекрестного сочетания по Сузуки без дополнительной очистки.

- 5 [0369] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 134**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,96 (dd, $J = 8,1, 2,0$ Гц, 1H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,86 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,91-5,75 (m, перекрывающиеся пики, 2H), 5,20-5,02 (m, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 3,02-2,84 (m, 3H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,79-1,58 (m, 2H).

10 **Пример 141: 8-[(1S)-7-циано-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил**

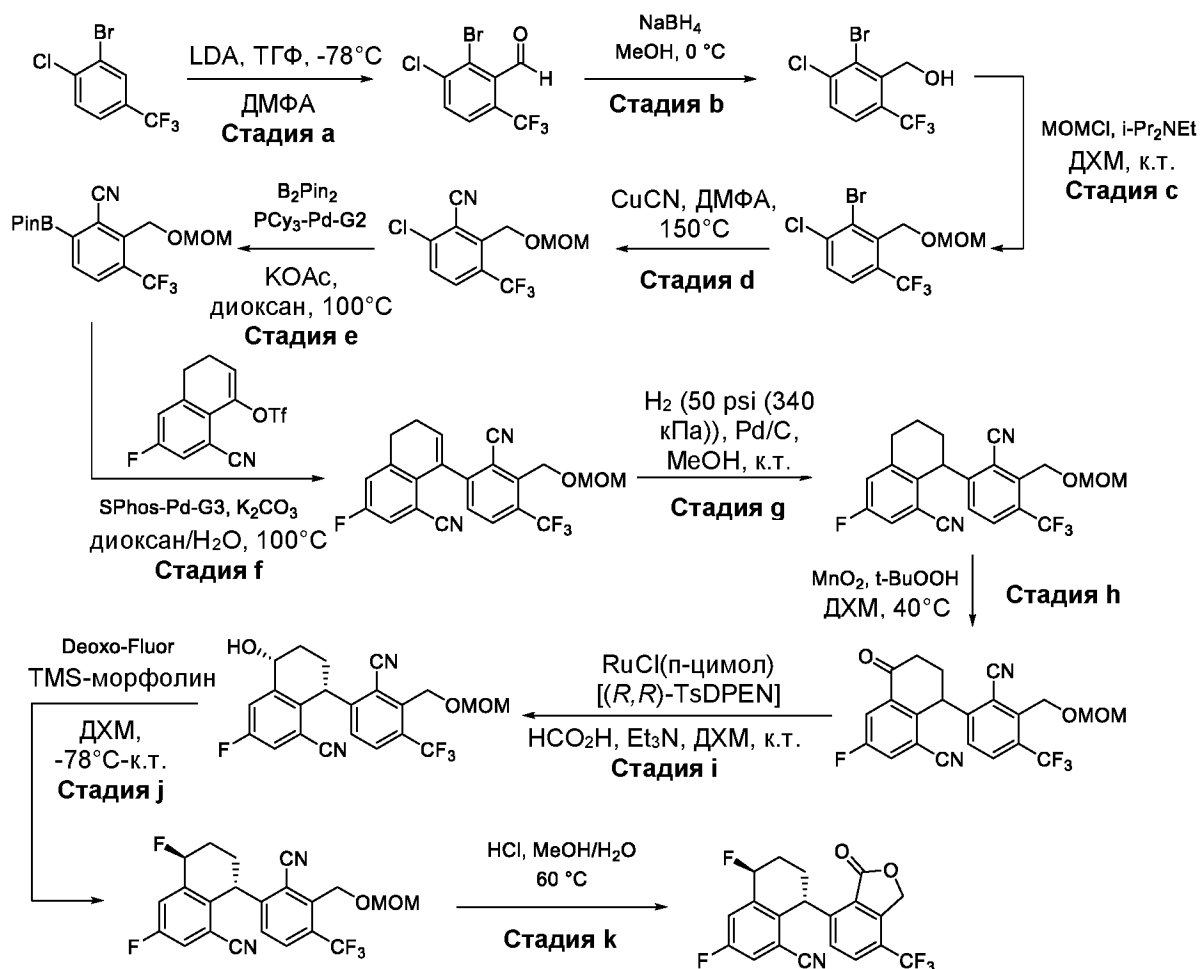


[0370] **Стадия а:** Проводили аналогично стадии а в **примере 134**.

- [0371] **Стадия b:** В раствор продукта стадии a (10 г, 38 ммоль, 1 экв.) в CH_2Cl_2 (190 мл, 0,2 М) при 0°C добавляли Et_3N (32 мл, 228 ммоль, 6 экв.), затем TBSOTf (17,5 мл, 76 ммоль, 2 экв.). Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры на ночь. Концентрировали реакционную смесь, затем сушили в вакууме в течение 45 минут.
- 5 Растворяли неочищенный силил-енольный эфир в MeCN (190 мл, 0,2 М), затем добавляли Selectfluor (20,2 г, 57 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов или до завершения взаимодействия, о котором судили на основании ТСХ. Разбавляли реакционную смесь EtOAc, промывали 0,2 М водной HCl, затем соевым раствором. Сушили органический слой MgSO_4 и концентрировали.
- 10 Очищали неочищенный продукт путем колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 50% EtOAc/гексаны) с получением дифторкетона в виде светло-желтого твердого вещества (7,0 г, 24,9 ммоль, 66%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (dt, J = 8,4, 0,9 Гц, 1H), 3,48 (td, J = 12,6, 0,8 Гц, 2H).
- [0372] **Стадия c:** Проводили аналогично стадии b в **примере 134**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,22 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3,61 – 3,33 (m, 2H), 1,11 (t, J = 7,1 Гц, 2H).
- 15 [0373] **Стадия d:** Проводили аналогично стадии c в **примере 134**. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrClF}_2\text{OSi}$, расчет 397,0, эксперимент 397,0.
- [0374] **Стадия e:** Проводили аналогично стадии d в **примере 134**. Использовали неочищенный продукт на стадии f без очистки путем колоночной хроматографии.
- 20 [0375] **Стадия f:** Проводили аналогично стадии e в **примере 134**. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClF}_3\text{NOSi}$, расчет 490,2, эксперимент 490,2.
- [0376] **Стадия g:** Проводили аналогично стадии f в **примере 134**, в реакционную смесь добавляли 5 эквивалентов Et_3N . На данной стадии диастереомеры не разделяли. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{NOSi}$, расчет 492,2, эксперимент 492,2.
- 25 [0377] **Стадия h:** Растворяли арилхлорид (100 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.), $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (59 мг, 0,14 ммоль, 0,7 экв.), XPhos Pd G3 (17 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), XPhos (10 мг,

- 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (4 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) в смеси 1:1 вода/диоксан (2 мл, 0,1 М). Барботировали реакционную смесь азотом в течение 10 минут, а затем нагревали до 100°C. Через 2 часа ЖХМС свидетельствовала о завершении взаимодействия. Оставляли реакционную смесь охлаждаться до комнатной температуры, а затем разделяли в EtOAc и
- 5 воде. Разделяли слои и трижды экстрагировали водный слой EtOAc. Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 50% EtOAc/гексаны) с получением арилнитрильного продукта. ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₇H₂₉F₃N₂OSi, расчет 483,2, эксперимент 483,2.
- 10 [0378] **Стадия i:** Обработывали продукт стадии h избытком HF-пиридина в ацетонитриле. После перемешивания в течение ночи гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ и экстрагировали смесь EtOAc. Очищали продукт путем колоночной флэш-хроматографии. Выделяли конечный продукт в виде смеси 1:1 диастереомеров (40 мг, 0,11 ммоль, 54% за две стадии). ИЭР МС [M]⁺ для C₂₁H₁₅F₃N₂O, расчет 369,1, эксперимент 369,1. ¹H ЯМР
- 15 (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,47 (dd, J = 8,0, 2,9 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,60 (dd, J = 14,3, 8,0 Гц, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,45 (dt, J = 9,0, 4,1 Гц, 1H), 3,88 – 3,27 (m, 2H), 3,10 – 2,80 (m, 3H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 1,89 – 1,70 (m, 2H).

Пример 142: (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[3-оксо-7-(трифторметил)-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0379] **Стадия а:** В раствор 3-бром-4-хлорбензотрифторида (3,5 мл, 23 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (75 мл) в 250 мл круглодонной колбе по каплям добавляли раствор LDA (2,0 М в смеси ТГФ/гептан/этилбензол, 17 мл, 1,5 экв.) при -78°C в атмосфере N_2 . После перемешивания при указанной температуре в течение 15 минут по каплям добавляли ДМФА (3,6 мл, 46 ммоль, 2,0 экв.) при -78°C и продолжали перемешивать полученную смесь при указанной температуре еще 1,5 часа, после чего анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Затем гасили реакцию нас. водн. раствором NH_4Cl (60 мл), нагревали до комнатной температуры, после чего экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические слои, промывали соевым раствором (60 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению целевого неочищенного альдегидного

продукта и его изомера, которые использовали непосредственно на следующей стадии без очистки (6,52 г).

[0380] Стадия b: Растворяли неочищенный продукт стадии а (совместно с еще одной порцией, всего 8,45 г) в 250 мл круглодонной колбе в MeOH (100 мл) и охлаждали до 0°C.

- 5 По частям добавляли NaBH_4 (1,67 г, 1,5 экв.) и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 30 минут, после чего анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Гасили реакцию H_2O , а затем концентрировали смесь при пониженном давлении для удаления большей части MeOH. Экстрагировали остаток EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (60 мл) и сушили над Na_2SO_4 .
- 10 Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 30% EtOAc/гекс.) приводили к получению продукта в виде белого порошка (2,75 г, 9,50 ммоль, выход 41% за 2 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,09 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,20 (t, J = 7,0 Гц, 1H).

[0381] Стадия c: В раствор продукта стадии b (2,30 г, 8,0 ммоль, 1,0 экв.) и *i*-Pr₂NEt (2,8 мл, 16,0 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (40 мл) по каплям добавляли хлорметилметилловый эфир (1,2 мл, 16,0 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при указанной температуре в течение 22 часов, после чего гасили реакцию нас. водн. раствором NaHCO_3 (20 мл). Экстрагировали водную фазу ДХМ (30 мл). Объединяли органические слои, промывали солевым раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 .

20 Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению неочищенного продукта (1,84 г), который использовали непосредственно на следующей стадии.

[0382] Стадия d: В 40 мл пробирку помещали неочищенный продукт стадии c (1,06 г) и ДМФА (20 мл). Добавляли CuCN (1,43 г, 16 ммоль, 2,0 экв.) и грели полученную смесь при 150°C в течение 2 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры и разбавляли

25 EtOAc (50 мл). Затем промывали органическую фазу H_2O (20 мл $\times$ 2) и солевым раствором (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 10 до 40% EtOAc/гекс.) приводили к получению продукта в виде желтого твердого вещества (1,00 г, 3,6 ммоль, выход 45% за 2 стадии). ^1H

ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,45 (s, 3H).

- 5 [0383] **Стадия e:** В 40 мл пробирку помещали продукт стадии d (1,00 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), B_2Pin_2 (1,17 г, 4,6 ммоль, 1,3 экв.), PCu_3 -Pd-G2 (0,213 г, 0,36 ммоль, 10 мол.%), KOAc (0,707 г, 7,2 ммоль, 2,0 экв.) и 1,4-диоксан (10 мл). Дегазировали реакционную смесь, барботируя N_2 в течение 10 минут, после чего нагревали. После 2-часового перемешивания при 100°C охлаждали реакционную смесь, разбавляли EtOAc (20 мл), промывали H_2O (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,84 г), который использовали на следующей стадии.
- 10 [0384] **Стадия f:** В 40 мл пробирку помещали неочищенный продукт стадии e (1,84 г), алкенилтрифлат (1,16 г, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,263 г, 0,36 ммоль, 10 мол.%), Na_2CO_3 (0,763 г, 7,2 ммоль, 2,0 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и H_2O (2 мл). Дегазировали реакционную смесь, барботируя N_2 в течение 10 минут, после чего нагревали. После 1-часового перемешивания при 100°C охлаждали реакционную смесь, фильтровали, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 10 до 30% EtOAc/гекс.) с получением продукта (0,743 г, 1,78 ммоль, выход 50% за 2 стадии). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,79 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 2,8 Гц, 1H), 7,14 (dd, J = 8,0, 2,8 Гц, 1H), 6,35 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 4,61 – 4,52 (m, 3H), 4,50 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 2,57 – 2,39 (m, 2H).
- 15 [0385] **Стадия g:** Встряхивали смесь продукта стадии f (0,535 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.), Pd/C (10 масс.% Pd, 0,600 г) в MeOH (10 мл) в гидрогенизаторе Парра в атмосфере H_2 (50 psi (340 кПа)) в течение 3 часов, после чего анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Затем фильтровали реакционную смесь через Целит и концентрировали с получением продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.
- 20 [0386] **Стадия h:** В пробирку, содержащую продукт стадии g, добавляли ДХМ (13 мл), MnO_2 (0,452 г, 5,2 ммоль, 4,0 экв.) и раствор *t*-BuOOH (5,5 М в декане, 2,4 мл, 13 ммоль, 10 экв.). Грели полученную смесь при 40°C в течение ночи и добавляли в реакционную смесь еще 4,0 экв. MnO_2 и 10 экв. раствора *t*-BuOOH. После проведения взаимодействия в

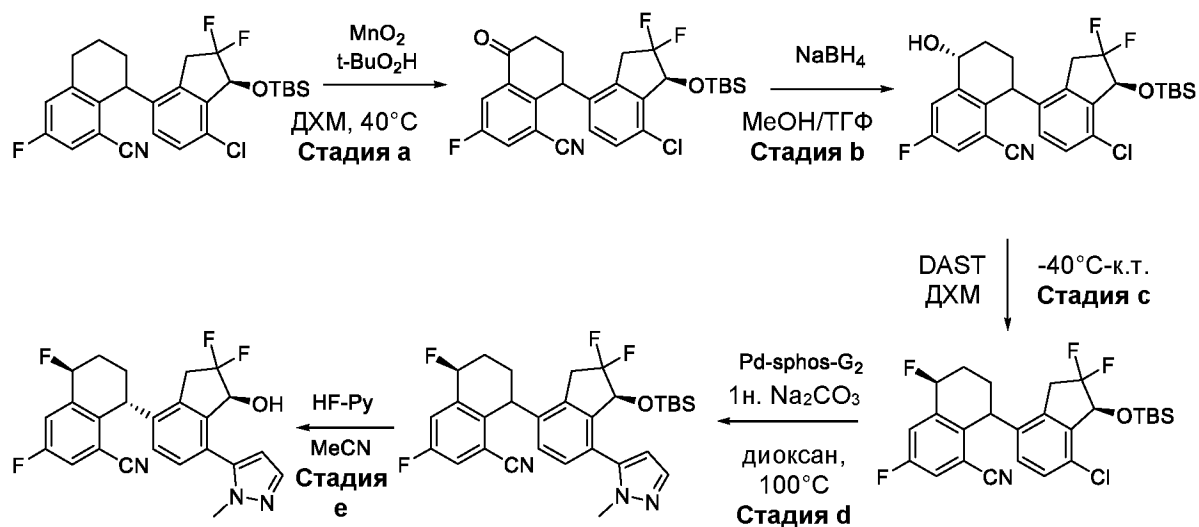
течение еще одной ночи фильтровали реакционную смесь через Целит, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 10 до 20% EtOAc/гекс.) с получением целевого продукта (0,272 г, 0,629 ммоль, выход 48% за 2 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,11 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J = 7,2, 2,9$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,23 – 5,13 (m, 3H), 4,87 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,75 – 2,64 (m, 2H), 2,63 – 2,55 (m, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 1H).

[0387] Стадия i: В 40 мл пробирку помещали продукт стадии h (78,1 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), $\text{RuCl}(\textit{n}$ -цимол)[(R,R)-TsDPEN] (11,5 мг, 18 мкмоль, 10 мол.%), HCO_2H (41,4 мг, 0,90 ммоль, 5,0 экв.), Et_3N (54,6 мг, 0,54 ммоль, 3,0 экв.) и ДХМ (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 30 до 50% EtOAc/гекс.) с получением целевого продукта (27,2 мг, 62,6 мкмоль, выход 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70 (dd, $J = 9,2, 2,7$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,31 – 7,23 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 5,20 – 5,06 (m, 2H), 4,92 – 4,81 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 2H), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 1,84 – 1,70 (m, 1H).

[0388] Стадия j: В раствор Deохо-Fluог (2,7 М в толуоле, 0,219 ммоль, 80 мкл, 3,5 экв.) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли TMS-морфолин (0,222 ммоль, 35,4 мг, 3,55 экв.) в течение 1 минуты при -78°C . Перемешивали полученный раствор при указанной температуре в течение 5 минут, затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов, после чего снова охлаждали до -78°C . Затем в реакционную смесь добавляли раствор продукта стадии i (27,2 мг, 62,6 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл). Затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре еще 15 минут, после чего анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Затем разбавляли реакционную смесь ДХМ (10 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Затем очищали остаток путем флэш-хроматографии (SiO_2 , 25% EtOAc/гекс.) с получением фторированного продукта (25,1 мг, 57,5 мкмоль, выход 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,62 – 7,51 (m, 2H), 7,40 (ddd, $J = 7,5, 2,7, 1,6$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 49,9, 3,8$ Гц, 1H), 5,21 – 5,07 (m, 2H), 4,99 – 4,92 (m, 1H), 4,89 – 4,83 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,65 – 2,51 (m, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,90 (m, 2H).

[0389] **Стадия к:** Грели раствор продукта стадии j (23,0 мг, 52,7 мкмоль, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) и 6 М HCl (водн., 0,5 мл) при 60°C в течение 1 часа, а затем концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (SiO₂, 30% EtOAc/гекс.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (17,3 мг, 44,0 мкмоль, выход 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,66 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,59 – 7,55 (m, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,4, 2,7, 1,8 Гц, 1H), 6,78 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,73 – 5,55 (m, 2H), 5,37 (d, *J* = 15,6 Гц, 1H), 4,61 – 4,51 (m, 1H), 2,58 (tdd, *J* = 13,7, 6,3, 3,1 Гц, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,13 – 1,90 (m, 1H), 1,84 (ddt, *J* = 14,0, 5,8, 3,2 Гц, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₀H₁₂F₅NO₂, расчет 394,1, эксперимент 394,0.

10 **Пример 143: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метилпиразол-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил**



[0390] **Стадия а:** Из 8-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-хлор-2,2-дифтор-1,3-дигидроинден-4-ил]-3-фтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила согласно способу, описанному в **примере 134**, получали соединение, 8-[(1S)-1-[трет-бутил(диметил)-силил]окси-7-хлор-2,2-дифтор-1,3-дигидроинден-4-ил]-3-фтор-5-оксо-7,8-дигидро-6H-нафталин-1-карбонитрил. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,04 (dddd, *J* = 8,4, 2,9, 1,6, 0,5 Гц, 1H), 7,53 (dt, *J* = 7,3, 2,9 Гц, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Гц, 1H), 6,35 (dd, *J* = 13,2, 8,3 Гц, 1H), 5,29 – 5,01 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 3,80 – 3,33 (m, 2H), 2,80 – 2,30 (m, 2H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,00 – 0,72 (m, 9H), 0,36 – 0,11 (m, 6H).

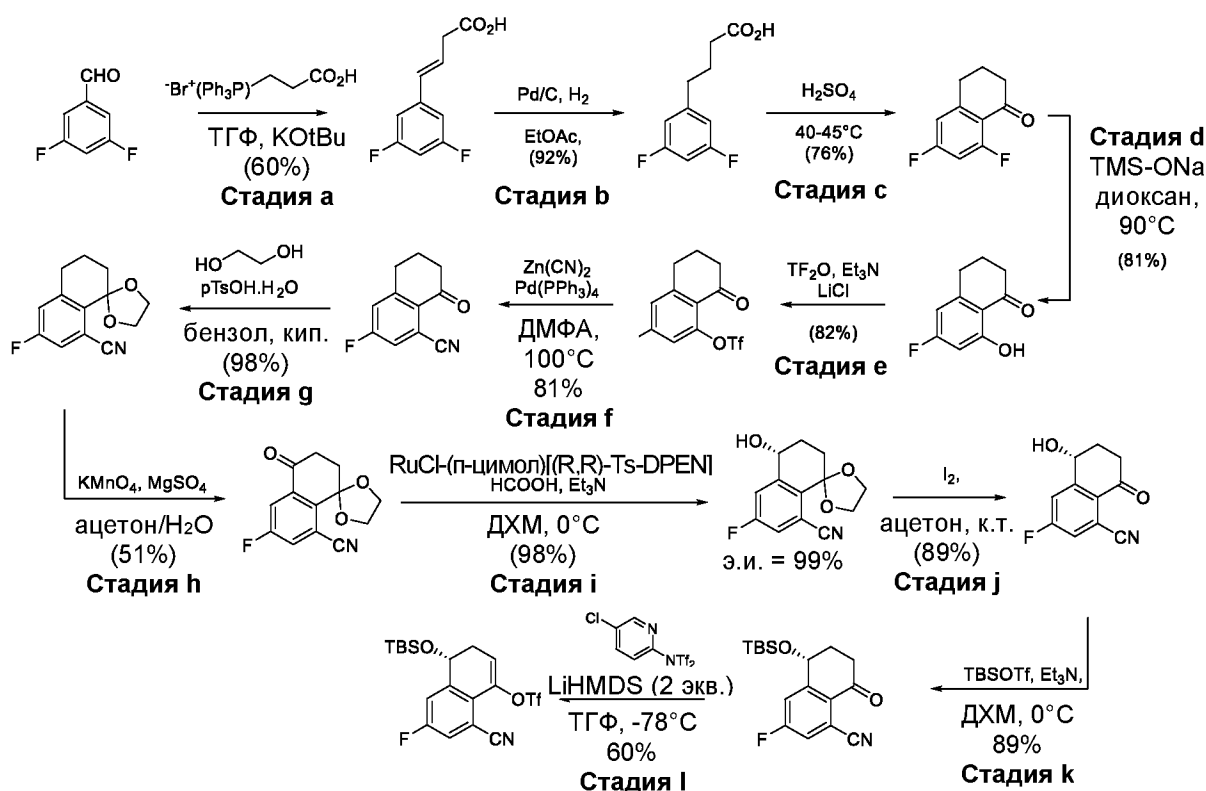
[0391] Стадия b: В пробирку помещали 8-[(1*S*)-1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-хлор-2,2-дифтор-1,3-дигидроинден-4-ил]-3-фтор-5-оксо-7,8-дигидро-6*H*-нафталин-1-карбонитрил, полученный на стадии а (30 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.), и смесь растворителей (MeOH 0,2 мл, ТГФ 0,3 мл). Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли NaBH₄ (2,2 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут. После завершения очистка путем флэш-хроматографии (SiO₂, от гексана до 30% EtOAc) приводила к получению (5*R*)-8-[(1*S*)-1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-хлор-2,2-дифтор-1,3-дигидроинден-4-ил]-3-фтор-5-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила. (18 мг, 0,035 ммоль, 59%). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₆H₂₉ClF₃NO₂Si, расчет 509,1, эксперимент 525,1.

[0392] Стадия c: В пробирку, содержащую продукт стадии b (18 мг, 0,035 ммоль, 1,0 экв.), добавляли 0,4 мл ДХМ. Охлаждали реакционную смесь при -40°C и добавляли DAST (11 мг, 0,071 ммоль, 2,0 экв.). Перемешивали реакционную смесь при -40°C в течение 30 минут. После завершения очистка путем флэш-хроматографии (SiO₂, градиент от гексана до 10% EtOAc) приводила к получению (5*S*)-8-[(1*S*)-1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-7-хлор-2,2-дифтор-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила (12 мг, 0,024 ммоль, 67%). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₆H₂₈ClF₄NOSi, расчет 511,0, эксперимент 527,0.

[0393] Стадия d: В пробирку, содержащую продукт стадии c (12 мг, 0,024 ммоль, 1,0 экв.), добавляли пинаколовый эфир 1-метил-1*H*-пиразол-5-бороновой кислоты (6,4 мг, 0,031 ммоль, 1,3 экв.), Pd-Sphos-G2 (1,7 мг, 0,0024 ммоль, 0,1 экв.). Вакуумировали пробирку и повторно наполняли N₂ (×3). Добавляли 1*M* водн. раствор Na₂CO₃ (0,1 мл, 0,096 ммоль, 4,0 экв.) и диоксан (0,25 мл). Грели реакционную смесь при 100°C и перемешивали в течение ночи. После завершения очистка путем флэш-хроматографии (SiO₂, градиент от гексана до 30% EtOAc) приводила к получению (5*S*)-8-[(1*S*)-1-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2,2-дифтор-7-(2-метилпиразол-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила (13 мг, 0,023 ммоль, 97%). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₃₀H₃₃F₄N₃OSi, расчет 556,7, эксперимент 556,2.

[0394] **Стадия е:** Помещали раствор продукта стадии d (13 мг, 0,023 ммоль) в CH₃CN (0,4 мл) в 3 мл пробирку, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, затем добавляли комплекс HF·Py (фтороводород ~70%, пиридин ~30%, 0,2 мл). Перемешивали полученный бесцветный раствор в течение 1 часа при температуре окружающей среды. После завершения очистка путем ВЭЖХ приводила к получению (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метилпиразол-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила (2,2 мг, 0,005 ммоль, 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,69 – 7,57 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 6,55 – 6,46 (m, 2H), 5,73 – 5,60 (m, 2H), 4,84 – 4,80 (m, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 3,84 – 3,67 (m, 1H), 3,47 (td, *J* = 16,6, 4,7 Гц, 1H), 2,52 – 2,40 (m, 1H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,84 – 1,73 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₃₀H₃₃F₄N₃OSi, расчет 442,4, эксперимент 442,0.

Пример 144: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метилфенил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0395] Стадия а: В 50 л реактор, продуваемый и выдерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 3,5-дифторбензальдегид (1500,00 г, 10555,57 ммоль, 1,00 экв.), тетрагидрофуран (15 л), бромид (2-карбоксиэтил)трифенилфосфания (5260,06 г, 12666,69 ммоль, 1,20 экв.). Затем по каплям добавляли раствор трет-бутоксид калия (2961,18 г, 26388,93 ммоль, 2,50 экв.) в ТГФ (15 л) при перемешивании при 0°C в течение 2 часов. Перемешивали полученный раствор в течение ночи при комнатной температуре. Проводили взаимодействие 1 раз. Затем гасили реакцию, добавляя 20 л воды. Концентрировали полученную смесь в вакууме. Экстрагировали полученный раствор 2х8 л этилацетата и объединяли водные слои. Использовали HCl (3 моль/л) для доведения pH до 4-5. Экстрагировали полученный раствор 3х6 л этилацетата и объединяли органические слои, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10-1:5). Получали 2500 г (59,76%) (3E)-4-(3,5-дифторфенил)бут-3-еновой кислоты в виде белого твердого вещества.

[0396] Стадия b: В 20 л автоклав высокого давления помещали (3E)-4-(3,5-дифторфенил)бут-3-еновую кислоту (2500,00 г, 12615,49 ммоль, 1,00 экв.), ЭА (12,5 л), 10% Pd/C (125 г). Затем продували реакционную смесь азотом и нагнетали газообразный водород до давления 150 psi (1,0 МПа). Перемешивали смесь в течение 4 часов при комнатной температуре. Отфильтровывали твердые вещества. Промывали ЭА (2,5 л), концентрировали полученную смесь в вакууме. Получали 2318 г (91,79%) 4-(3,5-дифторфенил)масляной кислоты в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0397] Стадия с: В 20 л 4-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали серную кислоту (6,6 л), 4-(3,5-дифторфенил)-масляную кислоту (2318,00 г, 11579,28 ммоль, 1,00 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 4 часов при 40-45°C. Охлаждали реакционную смесь до 0°C на бане вода/лед. Переносили реакционную смесь в 30 л смеси вода/лед. Экстрагировали полученный раствор 3х8 л МТБЭ и объединяли органические слои. Промывали полученную смесь 1х5 л H₂O и 1х5 л солевого раствора. Сушили смесь над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Перекристаллизовывали неочищенный

продукт из смеси МТБЭ:гексан (5 об.) в отношении 1:3. Получали 1600 г (75,85%) 6,8-дифтор-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она в виде беловатого твердого вещества. Направляли 500,4000 г для контроля качества, а остаток использовали для TG2. ЖХМС-РН-ACS-002-TG1-0: (ИЭР, m/z): $[M+H]^+ = 183$. ^1H -ЯМР-РН-ACS-002-TG1-0: (300 МГц, DMSO-d_6 , ppm) δ 7,24–7,07 (m, 2H), 2,97 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,57 (dd, $J=7,2, 5,8$ Гц, 2H), 2,07–1,93 (m, 2H).

[0398] Стадия d: В 50 л реактор, продуваемый и выдерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали диоксан (13,50 л), триметил(натрийокси)силан (1661,00 г, 14806,69 ммоль, 3,00 экв.). После этого по каплям при перемешивании добавляли раствор 6,8-дифтор-3,4-дигидро-2Н-нафталин-1-она (900,00 г, 4940,440 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (4,5 л) при 80–90°C в течение 2 часов. Перемешивали полученный раствор в течение 1 часа при 80–90°C. Охлаждали реакционную смесь до 20°C на бане вода/лед. Затем гасили реакцию, добавляя 10 л HCl (1 моль/л). Экстрагировали полученный раствор 1х6 л этилацетата. Промывали органический слой 1х8 л H_2O и 1х8 л солевого раствора. Сушили смесь над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1:20–1:10). Получали 720 г (80,88%) 6-фтор-8-гидроксидигидро-2Н-нафталин-1-она в виде желтого твердого вещества.

[0399] Стадия e: В 20 л реактор, продуваемый и выдерживаемый в инертной атмосфере азота, помещали 6-фтор-8-гидроксидигидро-2Н-нафталин-1-он (720,00 г, 3996,04 ммоль, 1,00 экв.), ДХМ (10,00 л), ТЭА (1010,00 г, 9981,22 ммоль, 2,50 экв.), LiCl (185,00 г, 4363,82 ммоль, 1,09 экв.). Охлаждали реактор до 0°C. После этого по каплям добавляли Tf_2O (1128,00 г, 3998,02 ммоль, 1,00 экв.) при перемешивании при 0°C в течение 1,5 часа. Перемешивали полученный раствор в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем гасили реакцию, добавляя 10 л воды. Экстрагировали полученный раствор 2х5 л дихлорметана и объединяли органические слои. Промывали полученную смесь 1х5 л солевого раствора. Сушили смесь над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с силикагелем, элюировали смесью этилацетат/петролейный эфир (1:10). Получали 1025 г (82,15%) 3-фтор-8-оксо-6,7-дигидро-5Н-нафталин-1-ил-трифторметансульфоната в виде коричневого твердого вещества.

[0400] Стадия f: В 20 л 4-горлую круглодонную колбу, продуваемую и выдерживаемую в инертной атмосфере азота, помещали 3-фтор-8-оксо-6,7-дигидро-5H-нафталин-1-ил-трифторметансульфонат (1025,00 г, 3282,83 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (10,00 л), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (304,00 г, 2588,46 ммоль, 0,79 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (150,00 г, 129,80 ммоль, 0,04 экв.).

- 5 Перемешивали полученный раствор в течение 4 часов при 100°C. Охлаждали реакционную смесь на бане вода/лед. Затем гасили реакцию, добавляя 30 л смеси вода/лед. Экстрагировали полученный раствор 3x8 л этилацетата и объединяли органические слои. Промывали полученную смесь 2x8 л H_2O и 1x8 л солевого раствора. Сушили смесь над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Наносили остаток в колонку с
- 10 силикагелем, элюировали смесью дихлорметан/петролейный эфир (1:2-1:1). Получали 501,4000 г (80,83%) 3-фтор-8-оксо-6,7-дигидро-5H-нафталин-1-карбонитрила в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (ИЭР, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=190$. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,40 (dd, $J=8,0, 2,6$ Гц, 1H), 7,23 (ddd, $J=8,4, 2,2, 1,2$ Гц, 1H), 3,04 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,74 (dd, $J=7,3, 5,9$ Гц, 2H), 2,19 (p, $J=6,5$ Гц, 2H).

- 15 **[0401] Стадия g:** В смесь продукта стадии f (25 г, 132 ммоль) и этиленгликоля (5 экв.) и бензола (330 мл) добавляли $p\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2,51 г, 13,2 ммоль, 0,1 экв.). Кипятили реакционную смесь при температуре обратной конденсации в течение ночи с использованием насадки Дина-Старка и гасили реакцию насыщенным NaHCO_3 . Экстрагировали смесь EtOAc , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали
- 20 неочищенное вещество путем колоночной хроматографии (гексаны/ EtOAc , градиент 5-15%) с получением ацетала в виде желтого твердого вещества (31,9 г, 100%).

- [0402] Стадия h:** В перемешиваемый раствор продукта стадии g (6,0 г, 25,7 ммоль) в ацетоне (68 мл) и воде (17 мл) за один раз добавляли MgSO_4 (6,50 г, 54,0 ммоль, 2,1 экв.). К реакционному сосуду присоединяли обратный холодильник и по частям добавляли KMnO_4
- 25 (21,1 г, 133,6 ммоль, 5,2 экв.) в течение 20 минут (допускается использование ледяной бани в более крупномасштабном процессе) и перемешивали полученную ярко-пурпурную реакционную смесь при 45°C в течение 20 часов. Гасили реакцию насыщенным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и водой. Экстрагировали смесь EtOAc , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали

неочищенное вещество путем колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc, градиент 10-40%) с получением кетона в виде желтого твердого вещества (3,24 г, 51%).

[0403] Стадия i: В смесь продукта стадии h (3,80 г, 15,4 ммоль) и ДХМ (77 мл) добавляли муравьиную кислоту (1,7 мл, 46,2 ммоль, 3 экв.) и Et₃N (4,2 мл, 30,8 ммоль, 2 экв.).

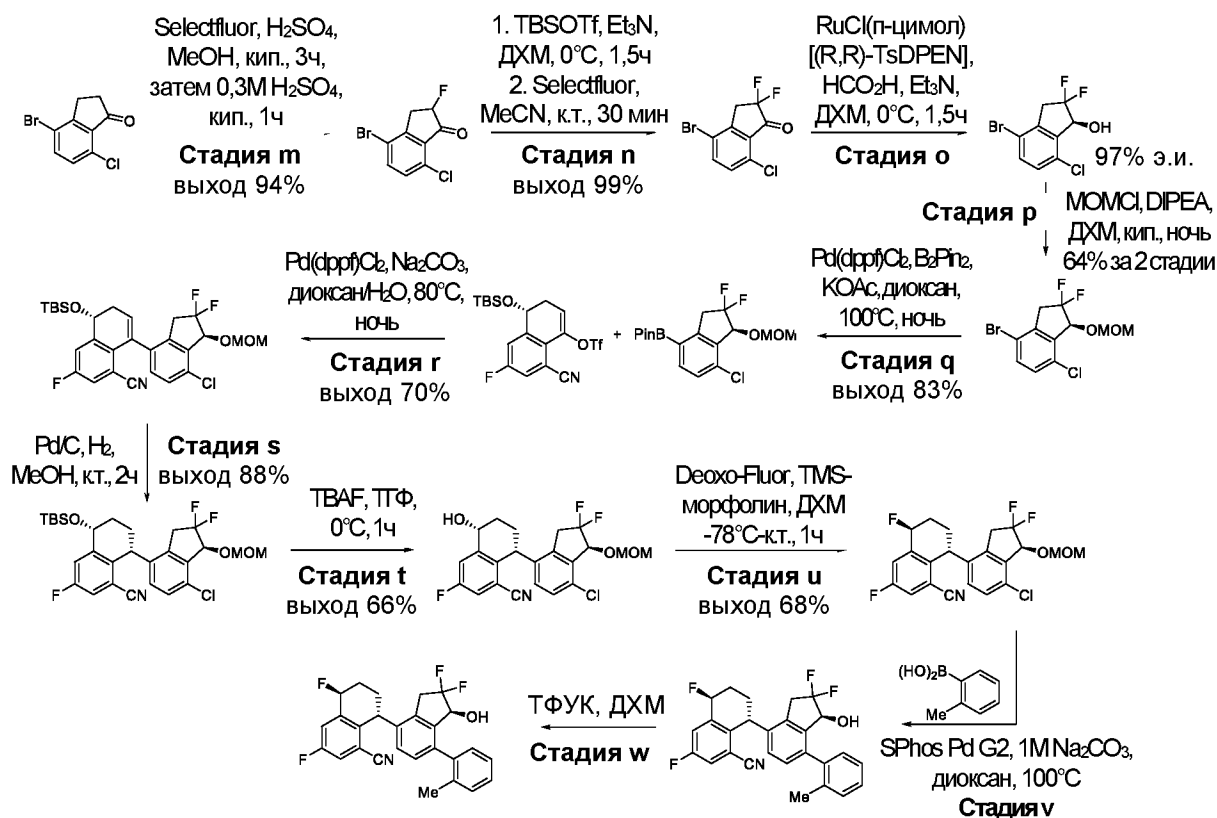
5 Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли катализатор (293 мг, 0,46 ммоль, 0,03 экв.). После перемешивания в течение ночи при 4°C (в холодильной камере) гасили реакцию насыщенным NaHCO₃. Экстрагировали смесь ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc, градиент 20-50%) с получением спирта в виде желтого твердого вещества
10 (3,74 г, 98%).

[0404] Стадия j: В смесь продукта стадии i (3,72 г, 14,9 ммоль) и ацетона (149 мл) добавляли I₂ (379 мг, 1,49 ммоль, 0,1 экв.). Перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 30 минут и гасили реакцию Na₂S₂O₃ в воде. Экстрагировали смесь EtOAc, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем колоночной
15 хроматографии (гексаны/EtOAc, градиент 20-50%) с получением кетона в виде желтого твердого вещества (2,72 г, 89%).

[0405] Стадия k: В смесь продукта стадии j (2,72 г, 13,3 ммоль) и ДХМ (89 мл) добавляли Et₃N (2,7 мл, 20,0 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C, затем TBSOTf (3,7 мл, 15,9 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь при 0°C в течение 1 часа. Промывали реакционную смесь нас.
20 NaHCO₃, экстрагировали ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенное вещество путем колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc, градиент 0-20%) с получением защищенного спирта в виде желтого твердого вещества (3,79 г, 89%).

[0406] Стадия l: В смесь продукта стадии k (2,51 г, 7,86 ммоль) и ТГФ (52 мл) добавляли AgNTf₂ (9,2 г, 23,6 ммоль, 3 экв.). Охлаждали реакционную смесь до -78°C и добавляли
25 LiHMDS (1M в ТГФ, 11,8 мл, 11,8 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали смесь в течение 20 минут при -78°C. Так как конверсия была неполной, добавляли LiHMDS (3,9 мл, 3,9 ммоль, 0,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь еще 20 минут. Гасили реакцию нас. NaHCO₃, экстрагировали ТГФ, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенное

вещество путем колоночной хроматографии (гексаны/EtOAc, градиент 0-10%) с получением трифлата в виде белого твердого вещества (2,14 г, 60%).



- [0407] **Стадия m:** В раствор 4-бром-7-хлор-1-инданона (40,0 г, 163 ммоль, 1,0 экв.) в
- 5 MeOH (800 мл) добавляли Selectfluor (63,5 г, 179 ммоль, 1,1 экв.) и концентрированную H₂SO₄ (1,0 мл). Грели полученную смесь при температуре обратной конденсации в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавляли 0,3 М H₂SO₄ (водн., 200 мл). Грели полученную смесь при температуре обратной конденсации еще 1 час. После охлаждения до комнатной температуры осаждалось большое
- 10 количество продукта, который собирали путем фильтрования. Концентрировали фильтрат, разбавляли ДХМ (500 мл) и промывали H₂O и солевым раствором. Сушили органическую фазу над Na₂SO₄ и концентрировали. После объединения с полученным ранее осадком с фильтра получали 40,4 г (153 ммоль, выход 94%) целевого продукта в виде бледно-коричневого твердого вещества.

5 [0408] **Стадия п:** В раствор продукта стадии m (40,4 г, 153 ммоль, 1,0 экв.) и Et₃N (92,9 г, 128 мл, 918 ммоль, 6,0 экв.) в ДХМ (380 мл) по каплям добавляли TBSOTf (80,9 г, 70,3 мл, 306 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 1,5 часа, а затем гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ (водн.) и продолжали перемешивать в течение 1 часа. Затем разделяли полученную смесь и экстрагировали водную фазу ДХМ (3 × 150 мл). Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного силил-енольного эфира. Затем растворяли неочищенный продукт в MeCN (750 мл). По частям добавляли Selectfluor (81,3 г, 230 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали 10 полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем фильтровали для удаления осажденных солей. Концентрировали фильтрат и разбавляли ДХМ (500 мл) и H₂O (500 мл). Экстрагировали водную фазу ДХМ (2 × 200 мл). Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. Растирание с гексанами 15 (3 × 150 мл) и сушка в вакууме приводили к получению 42,4 г (151 ммоль, выход 99%) целевого продукта, который представлял собой светло-желтое порошкообразное твердое вещество.

20 [0409] **Стадия о:** В раствор Et₃N (45,8 г, 63 мл, 453 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (100 мл) по каплям добавляли HCO₂H (34,8 г, 28 мл, 755 ммоль, 5,0 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем добавляли в раствор продукта стадии n (42,4 г, 151 ммоль, 1,0 экв.) и RuCl(*n*-цимол)[(*R,R*)-TsDPEN] (1,92 г, 3,02 ммоль, 2,0 мол.%) в ДХМ (400 мл) при 0°C. Продолжали перемешивать полученную смесь при указанной температуре в течение 1,5 часа, а затем концентрировали. Использовали неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии.

25 [0410] **Стадия р:** В раствор неочищенного продукта стадии о (151 ммоль) и диизопропилэтиламина (58,7 г, 79 мл, 454 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (300 мл) по каплям добавляли хлорметилметилловый эфир (32,6 г, 34 мл, 454 ммоль, 3,0 экв.). Затем грели полученный раствор при температуре обратной конденсации в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, после чего непосредственно концентрировали на Целите и

очищали путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 10 до 20% EtOAc/гекс.) с получением защищенного инданольного продукта (31,4 г, 95,9 ммоль, выход 64% за 2 стадии) и выделенного свободного инданола (97% э.и., 6,2 г, 21,9 ммоль, выход 14%).

5 [0411] **Стадия q:** В 250 мл колбу помещали продукт стадии p (15,0 г, 45,8 ммоль, 1,0 экв.), B_2Pin_2 (12,2 г, 48,1 ммоль, 1,05 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,35 г, 4,58 ммоль, 10 мол.%), KOAc (8,99 г, 91,6 ммоль, 2,0 экв.) и 1,4-диоксан (120 мл). Дегазировали реакционную смесь, барботируя N_2 в течение 10 минут, после чего нагревали. После перемешивания при 100°C в течение ночи охлаждали реакционную смесь, концентрировали на Целите и очищали
10 путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 15% EtOAc/гекс.) с получением продукта (14,2 г, 37,9 ммоль, выход 83%) в виде бледно-желтой жидкости.

[0412] **Стадия r:** В 500 мл колбу помещали продукт стадии i (22,8 г, 50,4 ммоль, 1,0 экв.), продукт стадии q (20,8 г, 55,4 ммоль, 1,1 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3,66 г, 5,04 ммоль, 10 мол.%), Na_2CO_3 (10,6 г, 100 ммоль, 2,0 экв.), 1,4-диоксан (200 мл) и H_2O (50 мл). Дегазировали реакционную смесь, барботируя N_2 в течение 10 минут, после чего нагревали до 80°C и
15 перемешивали в течение ночи. Охлаждали реакционную смесь, концентрировали на Целите и очищали путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 15% EtOAc/гекс.) с получением целевого продукта (19,3 г, 35,1 ммоль, выход 70%).

[0413] **Стадия s:** Встряхивали смесь продукта стадии r (8,20 г, 14,9 ммоль, 1,0 экв.), Pd/C (10 масс.% Pd, 1,58 г, 10 мол.%) в MeOH (75 мл) в гидрогенизаторе Парра в атмосфере H_2 (50 psi (340 кПа)) в течение 2 часов. После этого анализ ЖХМС показывал отсутствие
20 остаточного исходного вещества. Затем фильтровали реакционную смесь через Целит и концентрировали с получением продукта (7,25 г, 13,1 ммоль, выход 88%).

[0414] **Стадия t:** В раствор продукта стадии s (7,25 г, 13,1 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (65 мл) добавляли TBAF (1М в ТГФ, 14 мл, 1,1 экв.) при 0°C. Перемешивали полученный раствор
25 при 0°C в течение 15 минут, а затем гасили реакцию насыщенным NH_4Cl (водн.). Экстрагировали водную фазу EtOAc $\times$ 2. Затем промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали путем флэш-

хроматографии (SiO₂, от 10 до 15% EtOAc/гекс.) с получением продукта (3,78 г, 8,6 ммоль, выход 66%).

[0415] Стадия u: В раствор 4-(триметилсилил)морфолина (6,28 г, 39,4 ммоль, 3,55 экв.) в ДХМ (70 мл) по каплям добавляли Deoxofluor (2,7М в толуоле, 14 мл, 3,5 экв.) при -78°C.

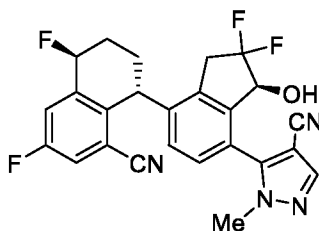
- 5 Затем перемешивали полученный раствор при указанной температуре в течение 5 минут и нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Затем снова охлаждали реакционную смесь до -78°C и по каплям добавляли раствор продукта стадии t (4,88 г, 11,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (15 мл). Затем перемешивали полученный раствор при
- 10 указанной температуре в течение 5 минут, после чего нагревали реакционный сосуд до комнатной температуры и перемешивали еще 1 час. Гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ (водн.). Экстрагировали водный слой ДХМ × 2. Затем промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 20% EtOAc/гекс.) с получением продукта (3,33 г, 7,6 ммоль, выход 68%).

- 15 **[0416] Стадия v:** Вакуумировали и наполняли азотом колбу, содержащую продукт стадии u (50 мг, 0,114 ммоль), о-толуилбороновую кислоту (0,14 ммоль) и Pd-SPhos-G2 (9 мг, 0,011 ммоль). Добавляли дегазированный диоксан (1,1 мл) и 1,0М Na₂CO₃ (0,46 мл) и нагревали смесь до 100°C в течение двух часов. После охлаждения до комнатной температуры разделяли смесь в EtOAc и воде. Сушили органический слой над MgSO₄ и
- 20 концентрировали.

- [0417] Стадия w:** Растворяли неочищенный продукт стадии v в CH₂Cl₂ (1 мл) и добавляли ТФУК (0,2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов разбавляли реакционную смесь толуолом и упаривали при пониженном давлении. Перерастворяли продукт в ДМСО и очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент
- 25 MeCN/H₂O) с получением целевого продукта (39 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,51 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,7, 2,2 Гц, 1H), 7,32 – 7,17 (m, 4H), 6,96 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,62 (dt, *J* = 50,1, 3,7 Гц, 1H), 4,81 (d, *J* = 85,0 Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,83 (ddd, *J* = 21,6,

16,7, 10,0 Гц, 1H), 3,41 (t, $J = 16,7$ Гц, 1H), 2,61 – 2,40 (m, 1H), 2,26 – 2,11 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,97 – 1,81 (m, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{21}F_4NO$, расчет 452,2, эксперимент 452,3.

Пример 145: 5-[(3S)-7-[(1R,4S)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-1-метилпиразол-4-карбонитрил

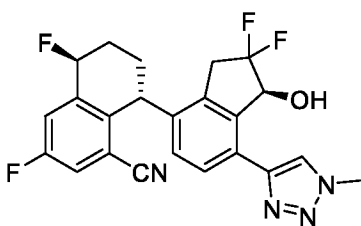


5

[0418] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,41 (dt, $J = 7,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,0, 3,7$ Гц, 1H), 5,28 – 5,12 (m, 1H), 4,54 (каж. s, 1H), 3,98 – 3,76 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 – 3,40 (m, 1H), 2,59 – 2,41 (m, 1H), 2,34 – 1,93 (m, 2H), 1,86 (d, $J = 14,2$ Гц, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{18}F_4N_4O$, расчет 467,1, эксперимент 467,3.

10

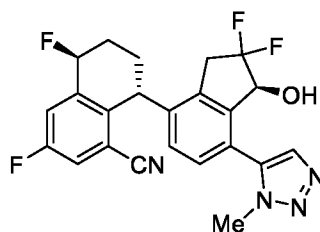
Пример 146: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0419] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,83 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,60 (dt, $J = 50,0, 3,7$ Гц, 1H), 4,83 (dd, $J = 11,9, 5,0$ Гц, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 3,42 (td, $J = 16,9, 2,6$ Гц, 1H), 2,96 (dd, $J = 5,2, 1,9$ Гц, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,23 – 2,04 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{18}F_4N_4O$, расчет 442,1, эксперимент 442,1.

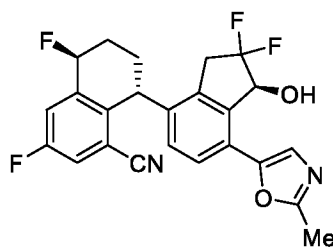
20

Пример 147: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(3-метилтриазол-4-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



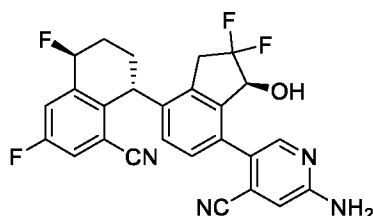
[0420] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,62 (dt, J = 49,9, 3,7 Гц, 1H), 4,83 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,94 – 3,81 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,27 – 1,97 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₃H₁₈F₄N₄O, расчет 443,1, эксперимент 443,3.

Пример 148: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



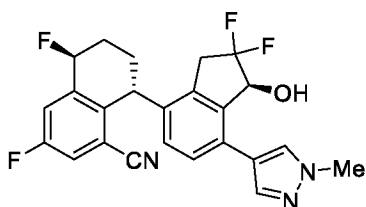
[0421] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (dt, J = 7,7, 2,3 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,61 (dt, J = 50,1, 3,7 Гц, 1H), 5,14 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 3,95 – 3,77 (m, 1H), 3,43 (t, J = 17,3 Гц, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,26 – 1,95 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₄H₁₈F₄N₂O₂, расчет 443,1, эксперимент 443,2.

Пример 149: 2-амино-5-[(3*S*)-7-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]пиридин-4-карбонитрил



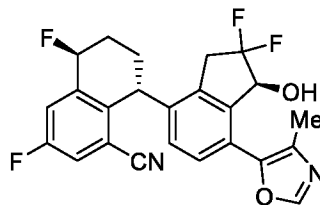
- 5 **[0422]** Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,38 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,44 – 7,36 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,38 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 49,9, 3,3$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J = 11,0, 3,5$ Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,58 – 4,50 (m, 1H), 3,96 – 3,79 (m, 1H), 3,54 – 3,39 (m, 1H), 2,55 – 2,43 (m, 1H), 2,23 – 1,98 (m, 2H), 1,84 (d, $J = 13,1$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для
- 10 $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 479,1, эксперимент 479,3.

Пример 150: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1-метилпиразол-4-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



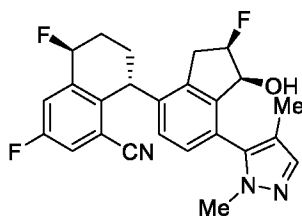
- [0423]** Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,37 (dt, $J = 7,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 50,2, 3,7$ Гц, 1H), 4,93 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 4,50 – 4,45 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 – 3,78 (m, 1H), 3,43 (t, $J = 17,3$ Гц, 1H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 2,20 – 1,99 (m, 2H), 1,81 (dd, $J = 13,9, 4,1$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 442,2, эксперимент 442,3.
- 15

Пример 151: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(4-метил-1,3-оксазол-5-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



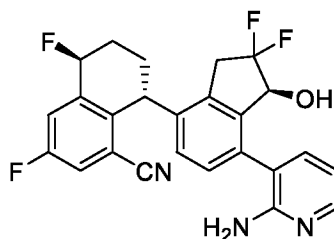
[0424] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,39 (dt, $J = 7,7, 2,2$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,60 (dt, $J = 50,0, 3,5$ Гц, 1H), 5,33 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,56 – 4,48 (m, 1H), 3,95 – 3,76 (m, 1H), 3,42 (td, $J = 16,6, 4,1$ Гц, 1H), 2,57 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 1,96 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$, расчет 443,4, эксперимент 443,2.

Пример 152: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*R*)-7-хлор-2-фтор-1-(метоксиметокси)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



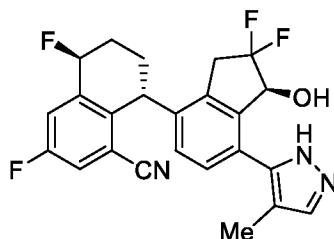
[0425] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,51-7,48 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,40-6,36 (m, 1H), 5,59 (ddd, $J = 50,1, 3,7, 3,7$ Гц, 1H), 5,39-5,22 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 3H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,24-3,04 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,19-1,99 (m, 3H), 1,89-1,78 (m, 5H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, расчет 438,2, эксперимент 438,1.

Пример 153: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-аминопиридин-3-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0426] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,01 (s, 1H), 7,51 (dt, $J = 8,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,46 – 7,29 (m, 2H), 7,03 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,42 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 50,0, 3,7$ Гц, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,49 (d, $J = 35,4$ Гц, 2H), 3,85 (ddd, $J = 21,8, 16,6, 9,5$ Гц, 1H), 3,48 – 3,29 (m, 1H), 2,49 (td, $J = 12,7, 5,6$ Гц, 1H), 2,28 – 2,07 (m, 2H), 1,85 (dq, $J = 13,8, 3,9$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 454,1, эксперимент 454,1.

Пример 154: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(4-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

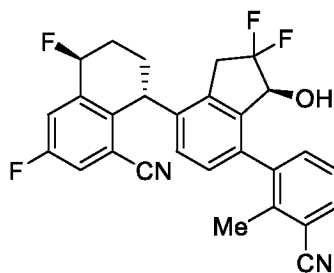


10

[0427] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (dt, $J = 7,8, 2,3$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,77 – 5,45 (m, 1H), 4,93 (d, $J = 15,8$ Гц, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 1H), 3,93 (ddd, $J = 25,9, 16,6, 9,2$ Гц, 1H), 3,47 (t, $J = 17,5$ Гц, 1H), 2,50 (ddt, $J = 17,7, 11,7, 5,2$ Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 442,1, эксперимент 442,1.

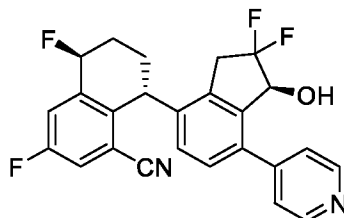
15

Пример 155: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(3-циано-2-метилфенил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0428] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,69 – 7,60 (m, 1H), 7,61 – 7,47 (m, 2H), 7,47 – 7,28 (m, 2H), 6,92 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,72 – 5,52 (m, 1H), 4,73 (ddd, $J = 68,1, 11,7, 6,0$ Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,83 (td, $J = 19,2, 17,8, 9,7$ Гц, 1H), 3,42 (t, $J = 17,1$ Гц, 1H), 2,59 – 2,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 – 2,04 (m, 3H), 1,93 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 494,2, эксперимент 494,2.

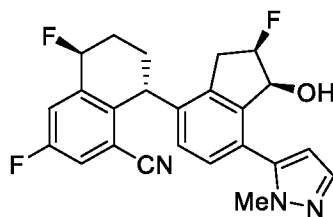
Пример 156: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-пиридин-4-ил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



10

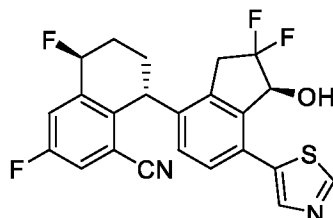
[0429] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,67 – 8,62 (m, 2H), 7,66 – 7,49 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,61 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,95 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 4,47 (dd, $J = 6,1, 3,2$ Гц, 1H), 3,89 (ddd, $J = 24,5, 16,6, 8,9$ Гц, 1H), 3,40 (t, $J = 16,9$ Гц, 1H), 3,11 – 2,81 (m, 2H), 2,16 (dddd, $J = 13,4, 10,7, 6,1, 4,0$ Гц, 1H), 1,97 – 1,73 (m, 2H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{OH}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 420,1, эксперимент 420,1.

Пример 157: (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-(2-метилпиразол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



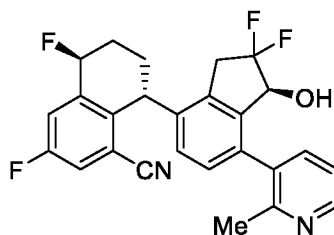
[0430] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,40 (ddd, $J = 7,6, 2,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,04 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,43 – 6,35 (m, 2H), 5,61 (dt, $J = 50,1, 3,7$ Гц, 1H), 5,38 (dt, $J = 5,8, 4,6$ Гц, 0H), 5,24 (dt, $J = 5,8, 4,5$ Гц, 0H), 5,11 (dd, $J = 10,0, 4,7$ Гц, 1H), 4,66 – 4,59 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 – 3,49 (m, 1H), 3,20 (ddd, $J = 18,8, 16,4, 6,0$ Гц, 1H), 2,48 (tdd, $J = 12,5, 5,8, 3,3$ Гц, 1H), 2,26 (s, 1H), 2,20 – 1,98 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, расчет 424,2, эксперимент 424,1.

Пример 158: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1,3-тиазол-5-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



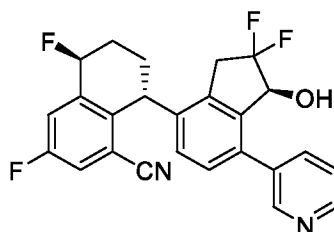
[0431] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,85 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,35 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,39 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 50,0, 3,6$ Гц, 1H), 5,01 (dd, $J = 11,7, 4,4$ Гц, 1H), 4,58 – 4,47 (m, 1H), 3,91 (ddd, $J = 25,2, 16,7, 8,6$ Гц, 1H), 3,44 (t, $J = 17,1$ Гц, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,50 (ddd, $J = 18,7, 13,3, 4,4$ Гц, 1H), 2,25 – 1,96 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 0,96 – 0,77 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$, расчет 445,1, эксперимент 445,1.

Пример 159: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метилпиридин-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



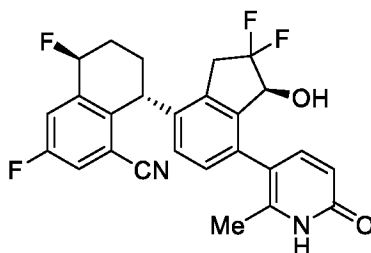
[0432] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,39 (dd, $J = 4,9, 1,8$ Гц, 1H), 7,57 (ушир. s, 1H), 7,51 (ddd, $J = 8,4, 2,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,40 (dt, $J = 7,7, 2,3$ Гц, 1H), 7,15 (ddd, $J = 7,7, 4,9, 0,7$ Гц, 1H), 6,95 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,1, 3,7$ Гц, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,62 – 4,43 (m, 1H), 3,84 (ddd, $J = 20,8, 16,8, 10,1$ Гц, 1H), 3,41 (td, $J = 16,6, 4,0$ Гц, 1H), 2,63 – 2,39 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,22 – 2,01 (m, 1H), 1,96 – 1,62 (m, 2H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 452,2, эксперимент 452,2.

Пример 160: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-пиридин-3-ил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



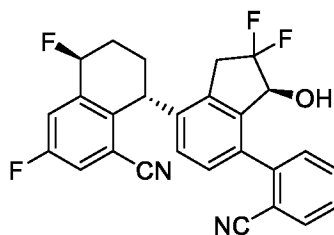
[0433] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,89 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 1H), 7,39 (dt, $J = 7,2, 2,2$ Гц, 2H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,63 (dt, $J = 50,2, 3,6$ Гц, 1H), 4,93 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,93 (ddd, $J = 24,4, 16,5, 8,7$ Гц, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,43 (t, $J = 16,7$ Гц, 1H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,28 – 2,02 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 439,1, эксперимент 439,1.

Пример 161: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метил-6-оксо-1*H*-пиридин-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил.



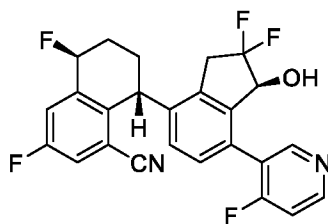
[0434] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 11,76 (ушир. s, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Гц, 1H), 7,84 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,17 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,77 (d, $J = 49,7$ Гц, 1H), 4,82 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,73 – 3,32 (m, 2H), 2,31 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2,16 – 1,77 (m, 5H), 1,68 (d, $J = 13,8$ Гц, 1H).

Пример 162: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-цианофенил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил:



[0435] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6): δ 7,97 (dt, $J = 8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,73 (td, $J = 7,7, 1,3$ Гц, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,55 (td, $J = 7,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,15 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,00 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 5,79 (d, $J = 49,7$ Гц, 1H), 5,16 (dt, $J = 12,4, 6,5$ Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,64 (tq, $J = 29,8, 15,5, 14,6$ Гц, 2H), 2,32 (d, $J = 16,9, 6,1$ Гц, 1H), 2,15 – 1,79 (m, 2H), 1,74 (d, $J = 13,8$ Гц, 1H).

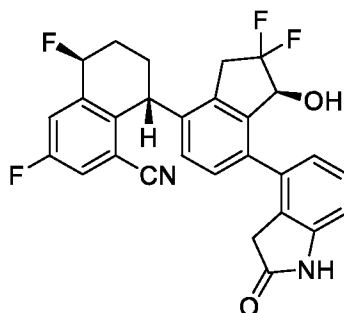
Пример 163: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-7-(4-фторпирдин-3-ил)-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0436] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,95 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 8,74 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 7,56 – 7,38 (m, 3H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,82 (ушир.s, 1H), 6,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 50,0, 3,5$ Гц, 1H), 5,18 (dd, $J = 10,8, 6,1$ Гц, 1H), 4,59 – 4,52 (m, 1H), 3,82 (ddd, $J = 16,9, 14,0, 11,1$ Гц, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,51 (tdd, $J = 13,4, 6,2, 3,1$ Гц, 1H), 2,21- 1,95 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$, расчет 457,1, эксперимент 457,0.

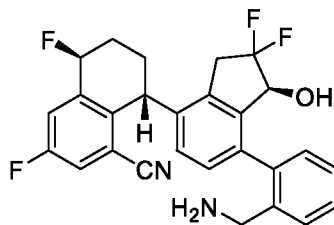
Пример 164: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-4-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-

10 **карбонитрил**



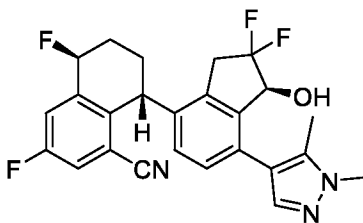
[0437] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,40 (s, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,39 (dt, $J = 7,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,22 (t, $J = 7,8$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,0, 3,7$ Гц, 1H), 4,91 (dd, $J = 11,5, 6,4$ Гц, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 3,83 (ddd, $J = 21,3, 16,7, 10,0$ Гц, 1H), 3,48 – 3,34 (m, 2H), 3,26 (d, $J = 22,8$ Гц, 1H), 3,11 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$, расчет 493,2, эксперимент 493,0.

Пример 165: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-[2-(аминометил)фенил]-2,2-дифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



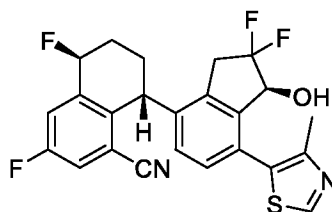
[0438] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,55 – 7,47 (m, 1H), 7,32 – 7,42 (m, 3H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,33 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,0, 4,0$ Гц, 1H), 4,75 (dd, $J = 11,9, 1,8$ Гц, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,83 (ddd, $J = 22,8, 16,4, 9,1$ Гц, 1H), 3,62 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,49 (d, $J = 12,2$ Гц, 1H), 3,38 (td, $J = 16,3, 3,1$ Гц, 1H), 2,51 (td, $J = 14,4, 13,8, 7,5$ Гц, 1H), 2,26 – 2,04 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,90 (dq, $J = 13,1, 4,0$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 467,2, эксперимент 467,0.

Пример 166: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



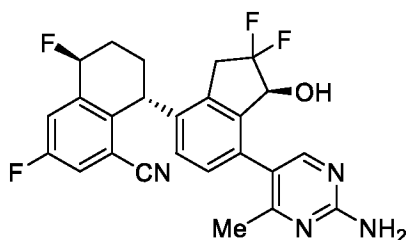
[0439] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*, соответствует смеси ~2:1 ротамеров) δ 8,14 – 7,27 (m, 3H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 50,0, 3,7$ Гц, 1H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,05 – 3,14 (m, 5H), 2,98 – 1,68 (m, 7H). ИЭР МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 456,2, эксперимент 456,1.

Пример 167: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(4-метил-1,3-гиазол-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



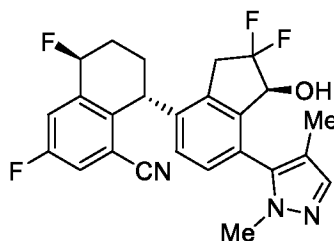
[0440] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,71 (s, 1H), 7,51 (dt, $J = 8,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,40 (dt, $J = 7,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,37 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,0, 3,6$ Гц, 1H), 5,02 – 4,92 (m, 1H), 4,56 – 4,49 (m, 1H), 3,84 (ddd, $J = 21,0, 16,8, 10,2$ Гц, 1H), 3,42 (td, $J = 16,7, 3,8$ Гц, 1H), 2,87 (dd, $J = 6,4, 1,6$ Гц, 1H), 2,50 (tq, $J = 13,2, 5,4, 4,5$ Гц, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,25 – 2,02 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,89 – 1,80 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$, расчет 459,1, эксперимент 459,0.

Пример 168: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-амино-4-метилпиримидин-5-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



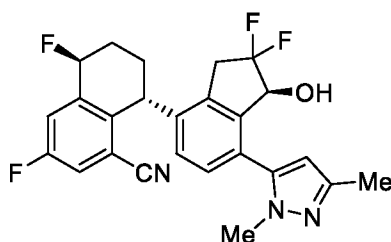
[0441] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,36 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,98 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 5,87 – 5,63 (m, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,63 – 4,57 (m, 1H), 3,62 (td, $J = 17,3, 11,7$ Гц, 1H), 3,47 (td, $J = 16,6, 8,3$ Гц, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,10 – 1,80 (m, 5H), 1,75 – 1,66 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 469,2, эксперимент 469,3.

Пример 169: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2,5-диметилпиразол-3-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил:



[0442] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,39 (dt, $J = 7,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,73 – 5,51 (m, 1H), 4,93 (d, $J = 11,6$ Гц, 1H), 4,58 – 4,48 (m, 2H), 3,86 (ddd, $J = 22,8, 16,9, 9,8$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,49 – 3,35 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,23 – 2,03 (m, 2H), 1,90 – 1,78 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$, расчет 456,2, эксперимент 456,3.

Пример 170: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(2,4-диметилпиразол-3-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

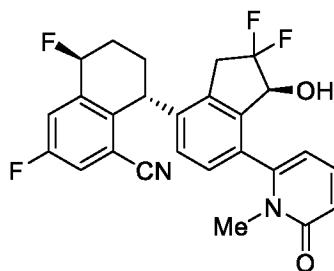


10

[0443] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144** и выделяли в виде смеси 2:1 ротационных изомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 1H), 6,50 – 6,40 (m, 1H), 5,63 (dt, $J = 49,9, 3,5$ Гц, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,56 – 4,50 (m, 1H), 3,93 – 3,74 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,51 – 3,32 (m, 1H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,26 – 2,02 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 4H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_3$, расчет 456,2, эксперимент 456,3.

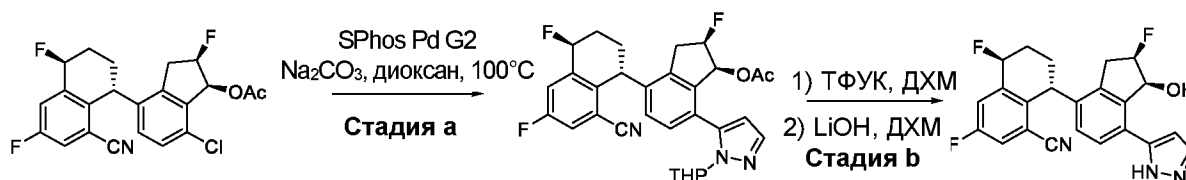
15

Пример 171: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1-метил-6-оксопиридин-2-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0444] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144** и выделяли в виде смеси 3:2 ротационных изомеров. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,9 Гц, 0,4H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 0,6H), 6,61 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,49 – 6,39 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 6,9, 1,2 Гц, 0,4H), 6,05 (dd, J = 6,7, 1,2 Гц, 0,6H), 5,71 – 5,53 (m, 1H), 5,05 (d, J = 12,9 Гц, 0,6H), 4,93 – 4,83 (m, 0,4H), 4,58 – 4,48 (m, 1H), 3,94 – 3,74 (m, 1H), 3,54 – 3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,61 – 2,44 (m, 1,5H), 2,27 – 1,96 (m, 1,5H), 1,92 – 1,78 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$, расчет 469,2, эксперимент 469,3.

10 **Пример 172: (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-(1*H*-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил**

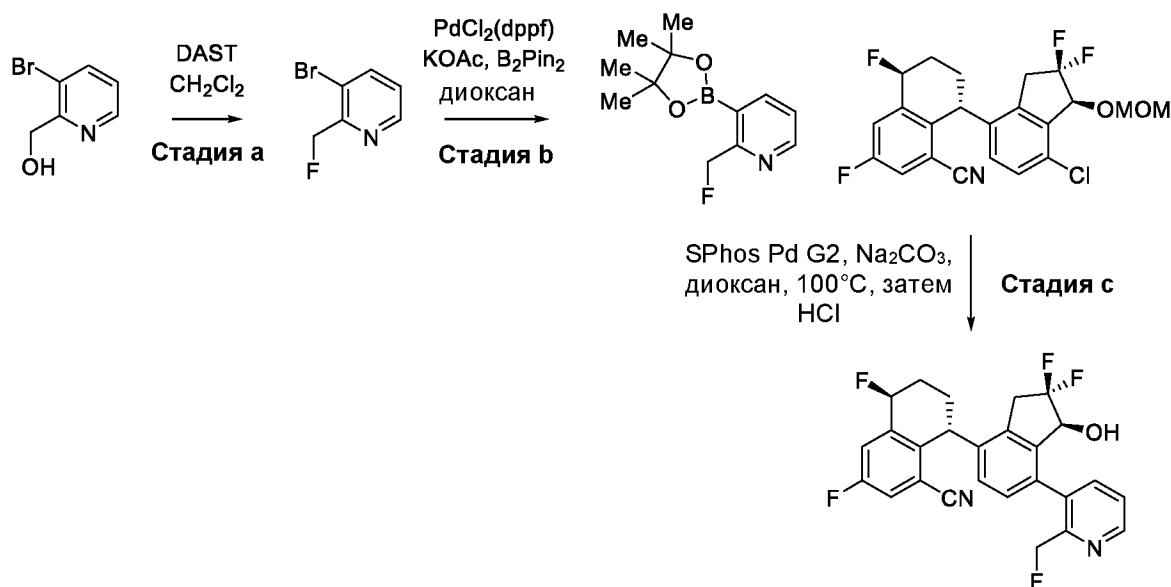


[0445] Стадия а: Нагревали раствор [(1*S*,2*R*)-7-хлор-4-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2-фтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]ацетата (40 мг, 0,1 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола (34 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.), SPhos Pd G2 (7,2 мг, 0,01 ммоль, 10 мол.%) и Na_2CO_3 (150 мкл, 3 экв.) в диоксане (1 мл) до температуры обратной конденсации в течение трех часов. После завершения охлаждали реакционную смесь, фильтровали через целит и концентрировали. Использовали неочищенное вещество без дополнительной очистки.

[0446] Стадия б: Помещали неочищенное вещество в метиленхлорид (1 мл) и медленно добавляли ТФУК (500 мкл) при 0°C . После завершения в раствор добавляли толуол и

концентрировали полученную смесь. Очищали неочищенное вещество путем препаративной ВЭЖХ с получением [(1*S*,2*R*)-4-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2-фтор-7-(1*H*-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-1-ил]ацетата. Растворяли полученное вещество в метиленхлориде (1 мл) и в раствор добавляли 300 мкл 0,5н. LiOH при 0°C. После завершения концентрировали реакционную смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-(1*H*-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,59 (s, 1H), 7,48 (d, 7,8 Гц, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,64-5,32 (m, 3H), 4,60 (s, 1H), 3,58 (ddd, *J* = 21,1, 16,5, 4,3, Гц, 1H), 3,20 (ddd, *J* = 21,4, 16,5, 6,1 Гц, 1H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,12-1,96 (3H), 1,79-1,74 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₃H₁₈F₃N₃O, расчет 410,1, эксперимент 410,1.

Пример 173: (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-7-[2-(фторметил)пиридин-3-ил]-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

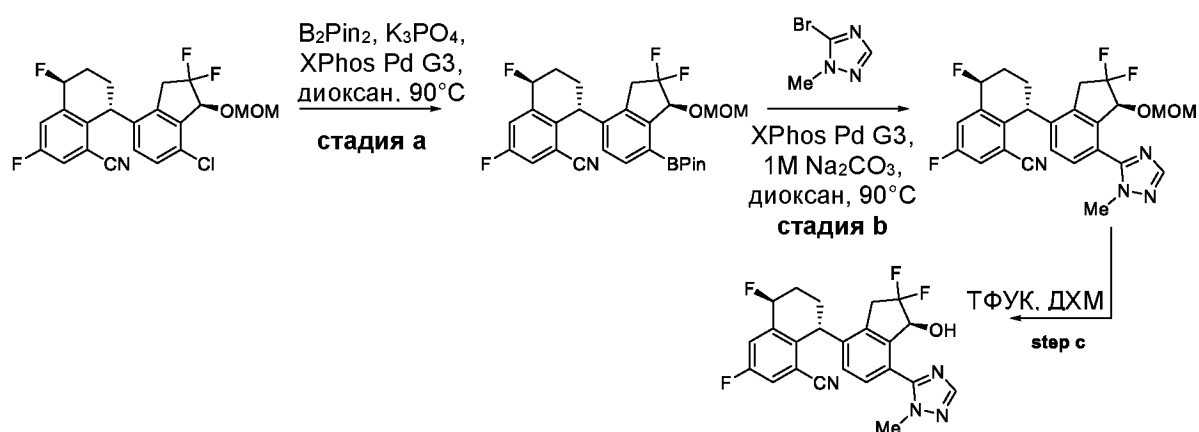


[0447] Стадия а: Растворяли (3-бромпиридин-2-ил)метанол (500 мг, 2,66 ммоль) в CH₂Cl₂ (13,3 мл). Охлаждали раствор до 0°C и по каплям добавляли трифторид (диэтиламино)серы (414 мкл, 472 мг, 1,1 экв.). Оставляли раствор нагреваться до комнатной температуры. После завершения гасили реакцию насыщенным NaHCO₃, экстрагировали

метиленхлоридом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенный остаток путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от 0% до 20% этилацетата в гексанах) с получением 3-бром-2-(фторметил)пиридина в виде прозрачного маслянистого вещества (196 мг, выход 39%).

- 5 [0448] **Стадия b:** Объединяли 3-бром-2-(фторметил)пиридин (196 мг, 1 ммоль) с Pd(dppf)Cl₂ (73,2 мг, 0,1 ммоль), KOAc (216 мг, 2,2 ммоль) и B₂Pin₂ (330 мг, 1,3 ммоль) в диоксане (5 мл). Нагревали полученный раствор до 100°C. После завершения охлаждали реакционную смесь, фильтровали через целит и концентрировали с получением неочищенного остатка, который использовали без дополнительной очистки.
- 10 [0449] **Стадия c:** Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**.
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,68 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 7,90-7,50 (ушир.м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,40 – 7,36 (м, 2H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 5,68-5,54 (м, 1H), 5,29 (ушир.с, 1H), 5,16 (ушир.с, 1H) 4,76 (ушир.с, 1H), 4,53-4,51 (м, 1H), 3,90-3,78 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,55-2,45 (м, 1H), 2,23-2,05 (м, 3H), 1,88-1,81 (м, 1H), ИЭР МС [M+H]⁺ для
15 C₂₆H₁₉F₅N₂O, расчет 471,1, эксперимент 471,1.

Пример 174: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



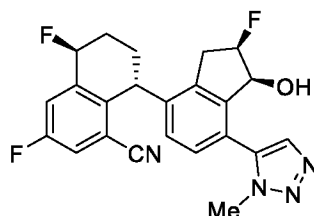
- [0450] **Стадия a:** В колбу помещали (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-хлор-2,2-дифтор-1-(метоксиметокси)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-
- 20

карбонитрил (489 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), B_2Pin_2 (846 мг, 3,33 ммоль, 3,0 экв.), K_3PO_4 (707 мг, 3,33 ммоль, 3,0 экв.), XPhos Pd G3 (51 мг, 0,06 ммоль, 0,05 экв.) и 1,4-диоксан (11 мл, 0,1 М). Барботировали реакционную смесь N_2 в течение 10 минут, нагревали до 90°C и перемешивали в атмосфере N_2 в течение ночи. Гасили реакцию водой и экстрагировали смесь EtOAc (2 x 50 мл). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (силикагель, 0 → 40% EtOAc в гексанах) с получением продукта (374 мг, выход 63%).

[0451] Стадия b: В колбу помещали (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-(метоксиметокси)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (45 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-1-метил-1,2,4-триазол (17 мг, 0,10 ммоль, 1,2 экв.) и XPhos Pd G3 (7 мг, 0,008 ммоль, 0,1 экв.). Растворяли реагенты в 1,4-диоксане (0,8 мл, 0,1 М) и добавляли 1М Na_2CO_3 в H_2O (0,32 мл, 0,32 ммоль, 4,0 экв.). Барботировали реакционную смесь N_2 в течение 10 минут, нагревали до 100°C и перемешивали в атмосфере N_2 в течение 1 часа. Гасили реакцию насыщенным водным NaCl и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Сушили объединенные органические слои над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Использовали неочищенный остаток непосредственно на стадии с без дополнительной очистки.

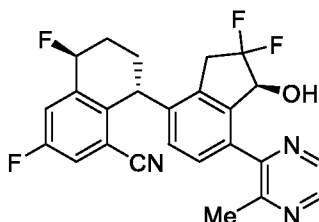
[0452] Стадия с: Растворяли неочищенный остаток стадии b (0,08 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Добавляли ТФУК (0,2 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при 20°C. Перегоняли реакционную смесь в виде азеотропа с PhMe и растворяли неочищенный остаток в ДХМ, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Очищали неочищенный остаток путем препаративной ВЭЖХ (40 → 100% MeCN в воде) с получением продукта в виде белого твердого вещества (8 мг, выход 23% за 2 стадии). 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,40 (dt, J = 7,6, 2,2 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,60 (dt, J = 50,0, 3,6 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 4,62 – 4,54 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98 – 3,80 (m, 1H), 3,42 (t, J = 17,3 Гц, 1H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,28 – 1,92 (m, 2H), 1,90 – 1,81 (m, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{23}H_{18}F_4N_4O$, расчет 443,1, эксперимент 443,3.

Пример 175: (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-(3-метилтриазол-4-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



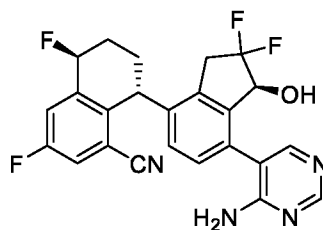
[0453] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,75 (s, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,59 (ddd, $J = 50,0, 3,7, 3,7$ Гц, 1H), 5,30 (ddd, $J = 52,6, 8,8, 4,5$ Гц, 1H), 5,05 (ddd, $J = 10,3, 7,2, 4,7$ Гц, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,57 (ddd, $J = 20,4, 16,5, 4,3$ Гц, 1H), 3,20 (ddd, $J = 19,7, 16,5, 5,8$ Гц, 1H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,20-1,95 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$, расчет 425,2, эксперимент 425,1.

Пример 176: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(3-метилпиразин-2-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



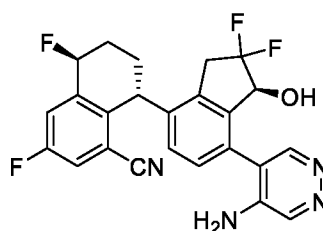
[0454] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,53 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,39 (dt, $J = 7,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,24 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,1, 3,5$ Гц, 1H), 4,81 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,63 – 4,53 (m, 1H), 4,05 – 3,83 (m, 1H), 3,45 (t, $J = 17,1$ Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,30 – 1,99 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 454,2, эксперимент 454,3.

Пример 177: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(4-аминопиримидин-5-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0455] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,57 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,40 (dt, $J = 7,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,48 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,74 – 5,51 (m, 1H), 5,04 – 4,85 (m, 3H), 4,53 (s, 1H), 3,96 – 3,78 (m, 1H), 3,43 (t, $J = 17,4$ Гц, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,00 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 455,1, эксперимент 455,2.

Пример 178: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(5-аминопиридазин-4-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

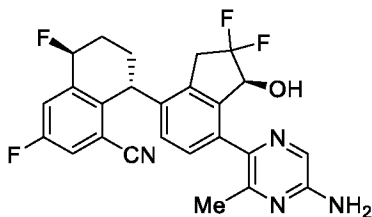


10

[0456] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,13 (s, 2H), 5,97 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 5,81 (d, $J = 49,5$ Гц, 1H), 5,18 – 5,03 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,79 – 3,48 (m, 2H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 1,85 (m, 2H), 1,73 (d, $J = 13,7$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 455,1, эксперимент 455,3.

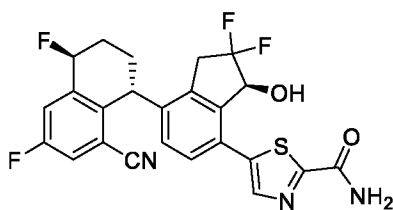
15

Пример 179: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(5-амино-3-метилпиразин-2-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0457] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,38 (dt, J = 7,6, 2,3 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,60 – 4,52 (m, 1H), 4,00 – 3,84 (m, 1H), 3,43 (t, J = 17,3 Гц, 1H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,24 – 2,00 (m, 2H), 1,87 (d, J = 13,7 Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 469,2, эксперимент 469,3.

Пример 180: 5-[(3*S*)-7-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-1,3-тиазол-2-карбоксамид

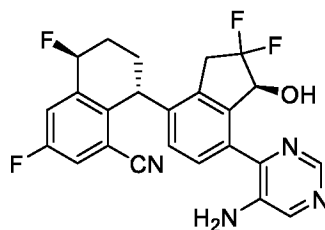


10

[0458] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,25 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (dt, J = 7,6, 2,2 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,42 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,72 – 5,49 (m, 2H), 5,04 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 1H), 3,91 (ddd, J = 24,9, 16,8, 8,8 Гц, 1H), 3,47 (t, J = 17,1 Гц, 1H), 2,51 (td, J = 15,0, 13,1, 4,3 Гц, 1H), 2,25 – 1,98 (m, 2H), 1,88 – 1,74 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, расчет 488,1, эксперимент 488,2.

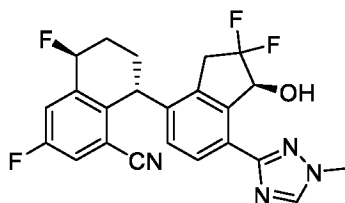
15

Пример 181: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(5-аминопиримидин-4-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



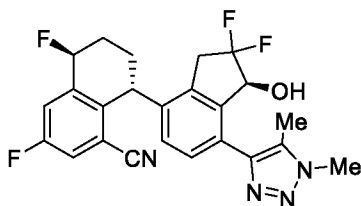
[0459] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,72 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,56 – 7,47 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 50,0, 3,0$ Гц, 1H), 4,98 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 4,62 – 4,53 (m, 1H), 3,98 – 3,81 (m, 1H), 3,41 (t, $J = 17,0$ Гц, 1H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,25 – 1,96 (m, 2H), 1,84 (d, $J = 15,5$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 455,1, эксперимент 455,3.

Пример 182: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



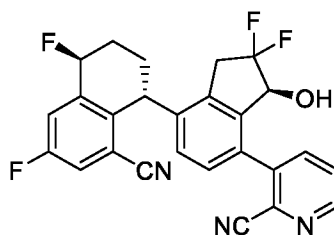
10 [0460] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,11 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,38 (dt, $J = 7,6, 2,3$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,60 (dt, $J = 50,0, 3,5$ Гц, 1H), 5,31 (d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 – 3,80 (m, 1H), 3,45 (td, $J = 17,1, 4,1$ Гц, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,23 – 1,91 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 443,1, эксперимент 443,3.

Пример 183: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(1,5-диметилтриазол-4-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0461] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,50 (d, $J = 8,2, 2,2$ Гц, 1H), 7,38 (dt, $J = 7,5, 2,6$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,39 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,59 (dt, $J = 50,1, 3,7$ Гц, 1H), 4,96 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 4,62 – 4,53 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97 – 3,80 (m, 1H), 3,39 (d, $J = 17,0$ Гц, 1H), 2,54 – 2,42 (m, 0H), 2,45 (s, 3H), 2,22 – 1,98 (m, 2H), 1,89 – 1,81 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 457,2, эксперимент 457,3.

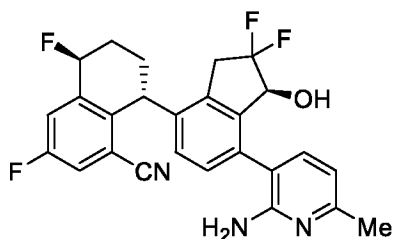
Пример 184: 3-[(3S)-7-[(1R,4S)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]пиридин-2-карбонитрил



10

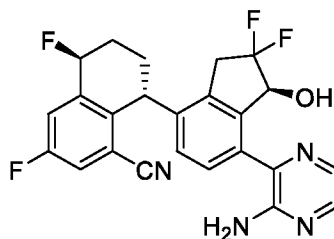
[0462] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,72 (dd, $J = 4,7, 1,6$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Гц, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,40 (ddd, $J = 7,5, 2,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,0, 3,5$ Гц, 1H), 5,06 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 4,55 (t, $J = 3,9$ Гц, 1H), 3,99 – 3,76 (m, 1H), 3,49 (td, $J = 16,1, 7,7$ Гц, 1H), 2,59 – 2,42 (m, 2H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 1,94 – 1,76 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 464,1, эксперимент 464,1.

Пример 185: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(2-амино-6-метилпиридин-3-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0463] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,01 – 7,91 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,26 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,93 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 5,78 (d, $J = 49,7$ Гц, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,72 – 3,53 (m, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 1H), 2,32 (q, $J = 1,9$ Гц, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,06 (d, $J = 15,3$ Гц, 1H), 1,70 (d, $J = 13,7$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 468,2, эксперимент 468,2.

Пример 186: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(3-аминопиразин-2-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

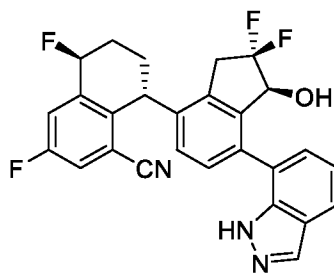


10

[0464] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,04 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 2H), 7,39 (ddd, $J = 7,5, 2,8, 1,7$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 50,1, 3,6$ Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,93 – 4,80 (m, 3H), 4,61 – 4,53 (m, 1H), 4,00 – 3,79 (m, 1H), 3,40 (t, $J = 17,2$ Гц, 1H), 2,51 (ddq, $J = 16,5, 9,4, 3,5$ Гц, 1H), 2,26 – 2,06 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 1H), 1,63 (s, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 455,1, эксперимент 455,1.

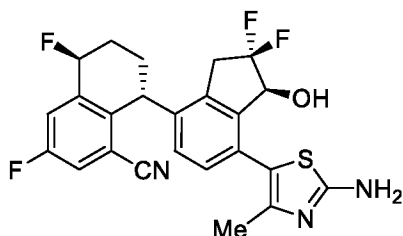
15

Пример 187: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1H-индазол-7-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



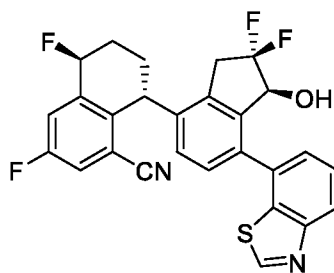
[0465] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 0,9$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Гц, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,4, 2,9, 1,2$ Гц, 1H), 7,39 (ddd, $J = 7,6, 2,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,34 (dd, $J = 7,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,22 (dt, $J = 8,0, 3,6$ Гц, 2H), 6,48 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,64 (dt, $J = 50,1, 3,5$ Гц, 1H), 4,89 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 4,71 – 4,44 (m, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 1H), 3,41 (t, $J = 16,6$ Гц, 1H), 2,52 (td, $J = 14,7, 14,1, 6,2$ Гц, 1H), 2,28 – 2,08 (m, 2H), 1,95 – 1,75 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 478,2, эксперимент 478,0.

Пример 188: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-амино-4-метил-1,3-тиазол-5-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



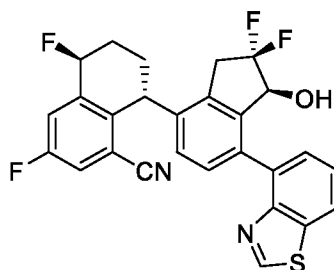
[0466] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,70 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,38 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,59 (d, $J = 49,9$ Гц, 1H), 4,98 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,89 – 3,69 (m, 1H), 3,48 – 3,32 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,12 – 1,90 (m, 2H), 1,77 (s, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{OS}$, расчет 474,1, эксперимент 474,0.

Пример 189: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(1,3-бензотиазол-7-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



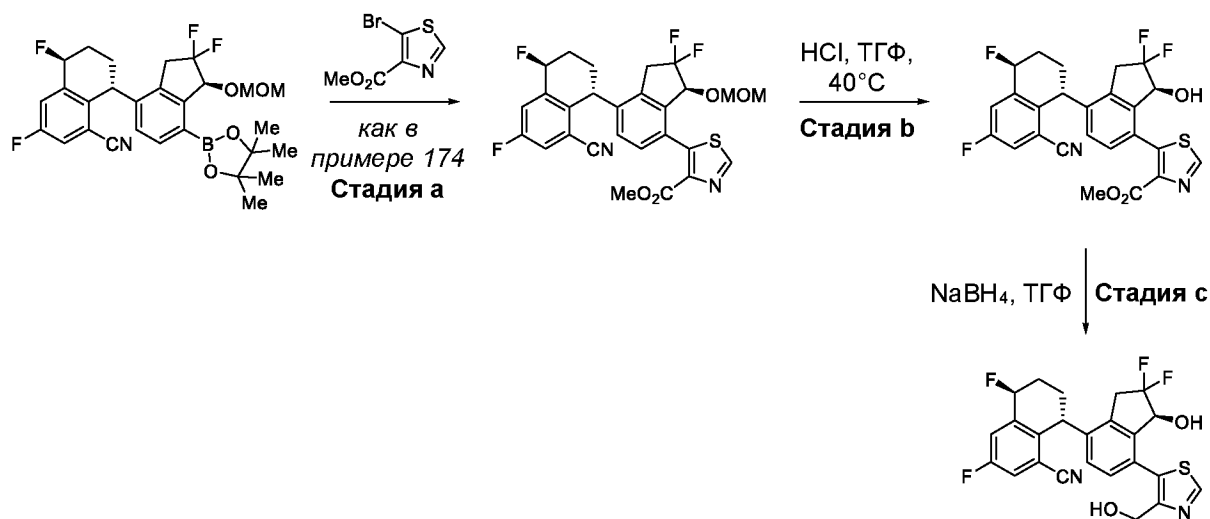
[0467] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,92 (d, $J = 0,4$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Гц, 1H), 7,64 (ddd, $J = 7,4, 1,2, 0,5$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,0, 7,4$ Гц, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,4, 2,8, 1,3$ Гц, 1H), 7,41 (ddd, $J = 7,6, 2,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,63 (dt, $J = 50,1, 3,6$ Гц, 1H), 4,98 (dd, $J = 11,1, 1,4$ Гц, 1H), 4,68 – 4,29 (m, 1H), 4,00 – 3,74 (m, 1H), 3,40 (td, $J = 16,4, 3,0$ Гц, 1H), 2,56 – 2,39 (m, 1H), 2,28 – 2,00 (m, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$, расчет 495,1, эксперимент 495,0.

Пример 190: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(1,3-бензотиазол-4-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0468] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 8,02 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,57 (t, $J = 7,7$ Гц, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 2H), 7,39 (ddd, $J = 7,6, 2,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 49,6, 3,5$ Гц, 1H), 5,13 – 4,69 (m, 1H), 4,59 (dd, $J = 6,0, 2,9$ Гц, 1H), 4,01 – 3,78 (m, 1H), 3,41 (td, $J = 16,4, 3,0$ Гц, 1H), 2,57 – 2,36 (m, 1H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,93 – 1,75 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$, расчет 495,1, эксперимент 495,0.

Пример 191: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-[4-(гидроксиметил)-1,3-тиазол-5-ил]-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

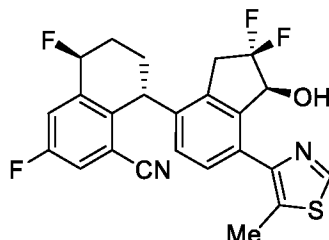


[0469] **Стадия а:** Проводили взаимодействие аналогично стадии b в **примере 174**. Очищали неочищенный продукт путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением продукта в виде желтого твердого вещества (28 мг, 0,051 ммоль, 51%).

[0470] **Стадия b:** Проводили взаимодействие аналогично стадии c в **примере 174**. Использовали неочищенный продукт без дополнительной очистки (20 мг).

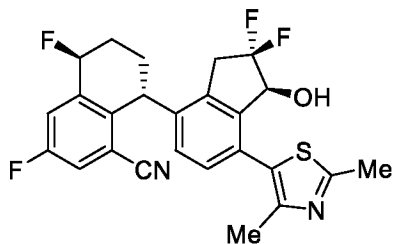
[0471] **Стадия с:** В 40 мл сцинтилляционный флакон, содержащий продукт стадии b (20 мг, 0,40 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в ТГФ (1 мл), за один раз добавляли боргидрид натрия (15,1 мг, 0,40 ммоль, 10,0 экв.). Перемешивали полученную смесь при 23°C в течение 2 часов, после чего анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Затем гасили реакцию нас. водн. соевым раствором (4 мл), после чего экстрагировали смесь EtOAc (5 мл × 3). Объединяли органические слои и сушили над Na₂SO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем ВЭЖХ приводили к получению белого твердого вещества (5 мг, 0,009 ммоль, 23%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (s, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,83 – 5,42 (m, 1H), 5,00 – 4,86 (m, 1H), 4,69 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 4,53 (dd, J = 5,7, 2,6 Гц, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 1H), 3,40 (td, J = 16,4, 4,9 Гц, 1H), 2,56 – 2,41 (m, 1H), 2,26 – 1,97 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₄H₁₉F₄N₂O₂S, расчет 475,1, эксперимент 475,0.

Пример 192: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(5-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



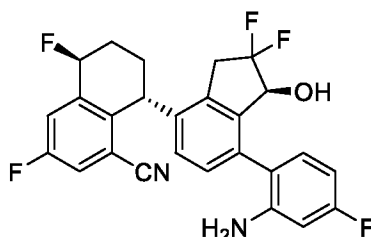
[0472] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,68 (s, 1H), 7,50 (dt, $J = 8,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,60 (dt, $J = 50,1, 3,5$ Гц, 1H), 4,84 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 4,60 – 4,41 (m, 1H), 3,90 (ddd, $J = 26,1, 16,6, 8,7$ Гц, 1H), 3,42 (t, $J = 17,4$ Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,54 – 2,36 (m, 1H), 2,17 – 1,97 (m, 2H), 1,93 – 1,78 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$, расчет 459,1, эксперимент 459,0.

Пример 193: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2,4-диметил-1,3-тиазол-5-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



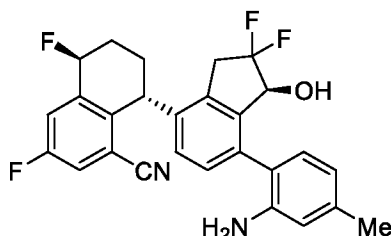
[0473] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,51 (dt, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,39 (ddd, $J = 7,6, 2,7, 1,7$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,60 (dt, $J = 50,1, 3,6$ Гц, 1H), 5,04 – 4,98 (m, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 1H), 3,93 – 3,73 (m, 1H), 3,41 (td, $J = 16,7, 4,0$ Гц, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,49 (ddd, $J = 18,5, 11,3, 4,2$ Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,89 – 1,75 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$, расчет 473,1, эксперимент 473,0.

Пример 194: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-амино-4-фторфенил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



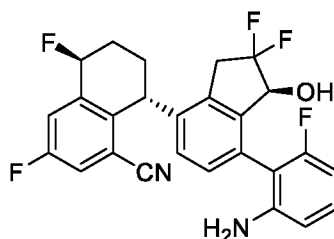
[0474] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,38 (dt, *J* = 7,6, 2,1 Гц, 1H), 7,18 – 6,91 (m, 2H), 6,63 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 6,56 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 6,41 (d, *J* = 7,7 Гц, 1H), 5,62 (dt, *J* = 50,0, 3,7 Гц, 1H), 4,72 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 4,56 – 4,50 (m, 1H), 4,06 – 3,75 (m, 1H), 3,39 (t, *J* = 16,8 Гц, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 1H), 2,25 – 2,07 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$, расчет 471,1, эксперимент 471,3.

Пример 195: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-амино-4-метилфенил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил:



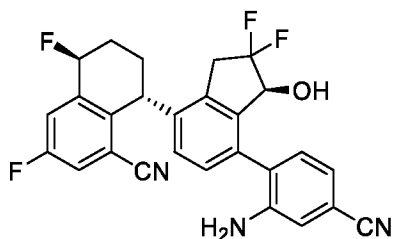
[0475] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,38 (dt, *J* = 7,6, 2,2 Гц, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,8 Гц, 2H), 6,78 (d, *J* = 7,5 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,8 Гц, 1H), 5,61 (dt, *J* = 50,0, 3,7 Гц, 1H), 4,69 (d, *J* = 12,7 Гц, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 3,88 (ddd, *J* = 25,1, 16,1, 7,8 Гц, 1H), 3,38 (t, *J* = 16,6 Гц, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,22 – 2,01 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 467,2, эксперимент 467,3.

Пример 196: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-амино-6-фторфенил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



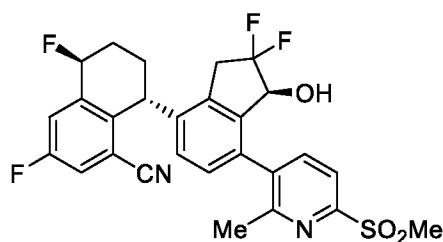
[0476] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,34 (m, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,71 – 6,59 (m, 2H), 6,41 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,2, 3,7$ Гц, 1H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 3,88 (ddd, $J = 22,4, 16,5, 9,0$ Гц, 1H), 3,61 (ушир.s, 2H), 3,44 (td, $J = 16,4, 3,1$ Гц, 1H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 1,95 – 1,83 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$, расчет 471,1, эксперимент 471,3.

10 Пример 197: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-амино-4-цианофенил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



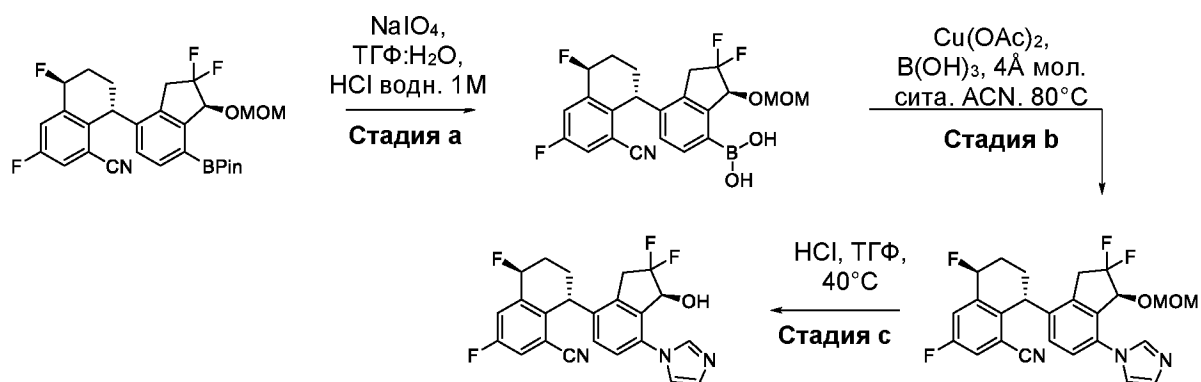
[0477] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,39 (dt, $J = 7,3, 2,2$ Гц, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,1, 3,9$ Гц, 1H), 4,76 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,56 – 4,50 (m, 1H), 3,97 – 3,62 (m, 3H), 3,42 (t, $J = 16,7$ Гц, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,00 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 0,08 (d, $J = 4,5$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, расчет 478,2, эксперимент 478,3.

Пример 198: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метил-6-метилсульфонилпиридин-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



- 5 **[0478]** Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,97 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,75 – 7,67 (m, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,63 (dt, $J = 49,6, 3,3$ Гц, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 4,28 – 4,16 (m, 2H), 3,86 (ddd, $J = 20,8, 16,9, 10,3$ Гц, 1H), 3,45 (t, $J = 16,9$ Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 – 1,98 (m, 2H), 1,91 – 1,83 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, расчет 531,1, эксперимент 531,2.
- 10

Пример 199: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-имидазол-1-ил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



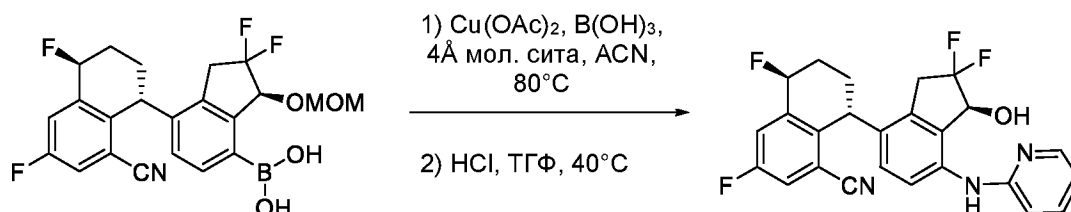
- 15 **[0479]** **Стадия а:** В 40 мл сцинтилляционный флакон, содержащий (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-(метоксиметокси)-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (159,4 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.), растворенный в ТГФ (2,4 мл) и H_2O (0,6 мл), за один раз добавляли NaIO_4 (256,7 мг, 1,20 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания в течение 15 минут за один раз

добавляли HCl (1,0 М в H₂O, 0,60 мл, 0,60 ммоль, 2,0 экв.) и продолжали перемешивать полученную смесь еще 1,5 часа, после чего анализ ТСХ показывал завершение взаимодействия. Затем гасили реакцию нас. водн. соевым раствором (4 мл), после чего экстрагировали смесь EtOAc (10 мл × 3). Объединяли органические слои и сушили над Na₂SO₄. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению целевой неочищенной бороновой кислоты, которую использовали непосредственно на следующей стадии без очистки (122 мг).

[0480] Стадия b: В 4 мл сцинтилляционный флакон, содержащий неочищенный продукт стадии а (17 мг, 0,038 ммоль, 1,0 экв.), добавляли ацетат меди (II) (7 мг, 0,038 ммоль, 1,0 экв.), имидазол (13 мг, 0,19 ммоль, 5,00 экв.), борную кислоту (5 мг, 0,076 ммоль, 2,00 экв.) и 20 мг активированных молекулярных сит с размером пор 4 ангстрем. Затем растворяли полученную смесь в MeCN (0,2 мл), герметично закрывали и грели в течение ночи при 80°C. После проведения взаимодействия в течение ночи охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, а затем непосредственно фильтровали через целит. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении и использовали непосредственно на следующей стадии без очистки (10 мг).

[0481] Стадия c: В 40 мл пробирку, содержащую продукт стадии b, добавляли ТГФ (1 мл), H₂O (0,5 мл) и HCl (0,5 мл). Грели полученный раствор при 40°C и интенсивно перемешивали. После завершения взаимодействия, на которое указывал анализ ТСХ, охлаждали реакционную смесь, разбавляли EtOAc (5 мл) и NaOH (1М водн., 5 мл), объединяли органические слои, промывали соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем ВЭЖХ приводили к получению продукта в виде белого порошка (7 мг, 0,016 ммоль, 43%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,07 (s, 1H), 7,56 (dt, *J* = 7,2, 2,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,7 Гц, 1H), 7,41 (dt, *J* = 7,2, 2,2 Гц, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,62 (d, *J* = 49,7 Гц, 1H), 5,05 (d, *J* = 11,4 Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,99 – 3,67 (m, 1H), 3,42 (td, *J* = 16,4, 4,5 Гц, 1H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,28 – 1,96 (m, 2H), 1,80 (d, *J* = 14,1 Гц, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₃H₁₈F₄N₃O, расчет 428,1, эксперимент 428,1.

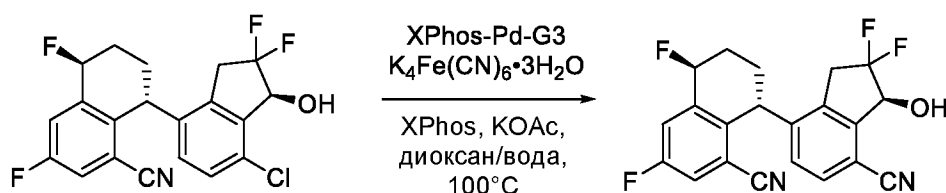
Пример 200: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(пиридин-2-иламино)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0482] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ¹H ЯМР

5 (400 МГц, CDCl₃) δ 11,89 (s, 1H), 7,88 (ddd, *J* = 6,2, 1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,9, 2,8, 1,2 Гц, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 2H), 6,90 (ddd, *J* = 7,2, 6,2, 1,0 Гц, 1H), 6,43 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,71 – 5,44 (m, 1H), 5,28 – 5,22 (m, 1H), 4,52 (d, *J* = 4,1 Гц, 1H), 3,88 – 3,64 (m, 1H), 3,38 – 3,12 (m, 1H), 2,56 – 2,39 (m, 1H), 2,24 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 2H), 1,82 – 1,64 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₅H₂₀F₄N₃O, расчет 454,2, эксперимент 454,2.

Пример 201: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-циано-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



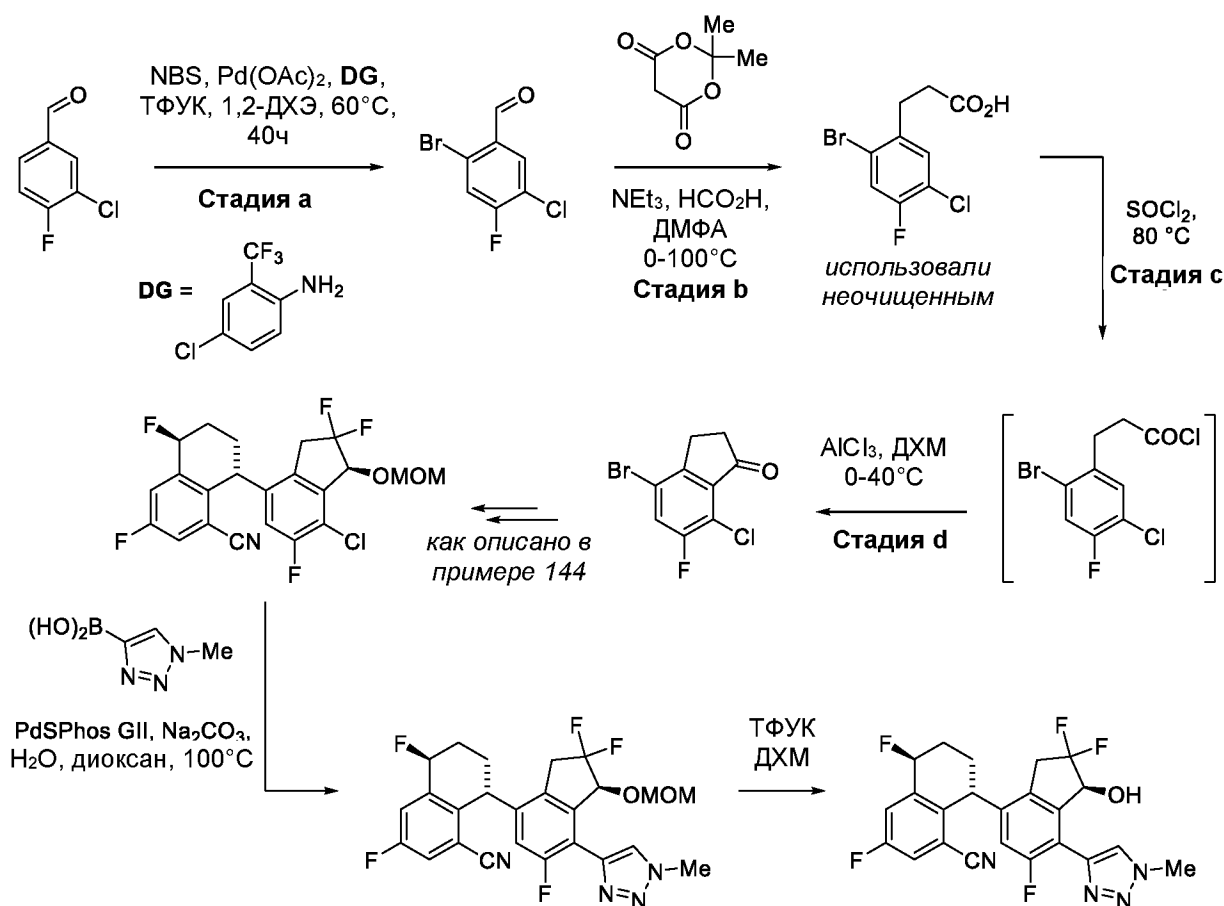
[0483] Растворяли (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-хлор-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-

15 ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (100 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.), K₄Fe(CN)₆·3H₂O (59 мг, 0,14 ммоль, 0,7 экв.), XPhos Pd G3 (17 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), XPhos (10 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (4 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) в смеси 1:1 вода/диоксан (2 мл, 0,1 М). Барботировали реакционную смесь азотом в течение 10 минут, а затем нагревали до 100 °С. Через 2 часа ЖХМС свидетельствовала о завершении

20 взаимодействия. Оставляли реакционную смесь охлаждаться до комнатной температуры, а затем разделяли в EtOAc и воде. Разделяли слои и трижды экстрагировали водный слой

EtOAc. Сушили объединенные органические слои над Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 50% EtOAc/гексаны) с получением целевого продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, хлорофори-*d*) δ 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (ddd, *J* = 7,4, 2,7, 1,7 Гц, 1H), 6,45 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,59 (dt, *J* = 49,9, 3,6 Гц, 1H), 5,32 (dd, *J* = 11,8, 3,6 Гц, 1H), 4,66 – 4,38 (m, 1H), 3,82 (td, *J* = 16,2, 12,4 Гц, 1H), 3,41 (td, *J* = 16,3, 15,8, 8,7 Гц, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,51 (tdd, *J* = 13,6, 6,3, 3,0 Гц, 1H), 2,29 – 2,09 (m, 1H), 2,09 – 1,86 (m, 1H), 1,75 (ddt, *J* = 14,0, 6,0, 3,3 Гц, 1H). ИЭР МС [M+NH₄]⁺ для C₂₁H₁₄F₄N₂O, расчет 410,1, эксперимент 404,0.

Пример 202: (5*S*,8*R*)-3,5-дифтор-8-[(1*S*)-2,2,6-трифтор-1-гидрокси-7-(1-метилтриазол-4-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0484] Стадия а: В смесь 3-хлор-4-фторбензальдегида (20,0 г, 126 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-ДХЭ/ТФУК (5:1 (об./об.), 420 мл) добавляли NBS (26,9 г, 151 ммоль, 1,2 экв.), 2-амино-

5-хлорбензотрифторид (4,93 г, 25,2 ммоль, 20 мол.%) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,83 г, 12,6 ммоль, 10 мол.%) в атмосфере N_2 . Грели полученную смесь при 60°C в течение 40 часов, после чего субстрат был полностью израсходован, что подтверждали, отслеживая реакцию смесь путем ЯМР. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакцию смесь в вакууме и разбавляли EtOAc. Промывали полученную смесь водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 и очищали путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 10 до 20% EtOAc/гекс.) с получением продукта, 2-бром-5-хлор-4-фторбензилальдегида (19,5 г, 82,1 ммоль, 65%).

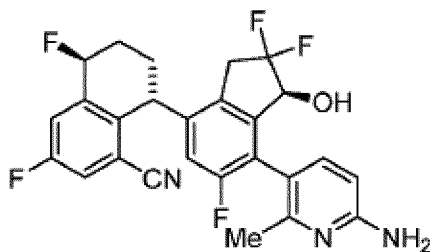
[0485] Стадия b: К HCO_2H (10,6 мл, 278 ммоль, 6,0 мол. экв.) добавляли NEt_3 (16,2 мл, 115 ммоль, 2,5 мол. экв.) при 0°C. В отдельную колбу помещали 2-бром-5-хлор-4-фторбензилальдегид (11 г, 46,3 ммоль, 1,0 мол. экв.), ДМФА (50 мл) и кислоту Мельдрума (6,68 г, 46,3 ммоль, 1,0 мол. экв.) и охлаждали смесь до 0°C. В смесь ДМФА медленно добавляли охлажденную смесь $\text{NEt}_3\text{-HCO}_2\text{H}$ при 0°C. Оставляли реакцию смесь нагреваться до комнатной температуры, затем нагревали до температуры обратной конденсации 100°C и перемешивали в течение 12 часов. Охлаждали реакцию смесь и декантировали в лед. Разбавляли смесь EtOAc и подкисляли 2М водн. HCl . Отделяли водный слой и повторно экстрагировали EtOAc. Объединяли органические слои, промывали 2М водн. HCl , H_2O и соевым раствором и сушили над MgSO_4 . Концентрирование при пониженном давлении и удаление остаточного ДМФА путем перегонки в виде азеотропа с толуолом приводили к получению 3-(2-бром-5-хлор-4-фторфенил)пропановой кислоты (12,2 г), которая была достаточно чистой для использования на следующей стадии.

[0486] Стадия c: Помещали неочищенное вещество, полученное на стадии b, на ледяную баню, добавляли тионилхлорид (20 мл) и нагревали реакцию смесь до 80°C в течение 1 часа. Охлаждали реакцию смесь и удаляли остаточный тионилхлорид путем концентрирования при пониженном давлении в вытяжном шкафу. Получали 3-(2-бром-5-хлор-4-фторфенил)пропаноилхлорид, который использовали непосредственно на следующей стадии.

[0487] **Стадия d:** Растворяли неочищенный 3-(2-бром-5-хлор-4-фторфенил)-пропаноилхлорид, полученный на предыдущей стадии, в ДХМ (100 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли AlCl₃ (14,5 г, 108 ммоль, 2,5 мол. экв.), нагревали полученную смесь до 40°C и перемешивали в течение 15 часов. Охлаждали реакционную смесь и осторожно декантировали в лед. Подкисляли смесь 2М водн. HCl и разбавляли дополнительным количеством ДХМ. Отделяли водный слой и экстрагировали ДХМ. Объединяли органические слои, промывали дополнительным количеством 2М водн. HCl, водой, соевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем флэш-хроматографии (SiO₂, от 20 до 60% гексаны/ДХМ) приводили к получению 4-бром-7-хлор-6-фтор-2,3-дигидроинден-1-она (5,22 г, 19,8 ммоль, 43% за 3 стадии) в виде желтого твердого вещества.

[0488] Получали указанное в заголовке соединение из 4-бром-7-хлор-6-фтор-2,3-дигидроинден-1-она аналогично реакционной последовательности, описанной для **примера 144**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (s, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,5, 2,8, 1,7 Гц, 1H), 6,22 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 5,63 (dt, *J* = 49,8, 3,6 Гц, 1H), 4,81 (dd, *J* = 11,8, 4,7 Гц, 1H), 4,57 – 4,50 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 1,4 Гц, 3H), 3,90 – 3,75 (m, 1H), 3,41 (t, *J* = 16,8 Гц, 1H), 2,70 (d, *J* = 4,7 Гц, 1H), 2,54 (tdd, *J* = 13,4, 6,2, 3,2 Гц, 1H), 2,29 – 1,98 (m, 2H), 1,85 (ddd, *J* = 12,2, 6,3, 3,4 Гц, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₃H₁₇F₅N₄O, расчет 461,1, эксперимент 461,0.

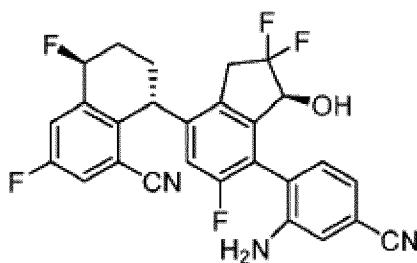
Пример 203: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(6-амино-2-метилпиридин-3-ил)-2,2,6-трифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0489] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 202**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃, соответствует смеси 1,2:1 ротамеров, для которых большинство пиков

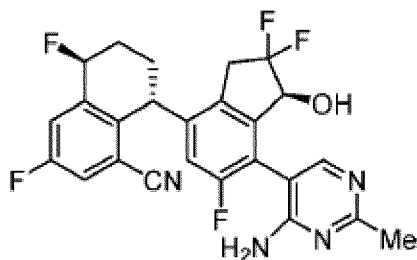
перекрываются) δ 7,56 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 1,4H), 7,22 (d, $J = 8,3$ Гц, 0,5H), 6,41 (d, $J = 8,3$ Гц, 0,5H), 6,36 – 6,33 (m, 0,4H), 6,08 (d, $J = 10,3$ Гц, 1H), 5,61 (dt, $J = 50,0, 3,6$ Гц, 1H), 4,97 (dd, $J = 11,9, 2,5$ Гц, 0,5H), 4,79 (d, $J = 11,7$ Гц, 0,4H), 4,59 – 4,39 (m, 3H), 3,88 – 3,71 (m, 1H), 3,45 – 3,30 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 1H), 2,27 – 2,11 (m, 2H), 2,08 (s, 1,2H), 2,04 (s, 1,5H),
 5 1,93 – 1,80 (m, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{26}H_{20}F_5N_3O$, расчет 486,2, эксперимент 486,0.

Пример 204: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-амино-4-цианофенил)-2,2,6-трифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



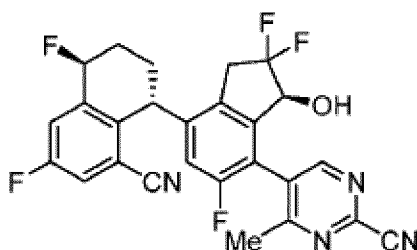
[0490] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 202**. 1H ЯМР
 10 (400 МГц, ДМСО- d_6 , соответствует смеси 3,5:1 ротамеров) δ 8,00 – 7,93 (m, 1H), 7,88 – 7,81 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 7,8$ Гц, 0,2H), 7,14 (d, $J = 7,7$ Гц, 0,8H), 7,09 (d, $J = 1,5$ Гц, 0,8H), 7,04 (d, $J = 1,5$ Гц, 0,2H), 7,00 (dd, $J = 7,7, 1,7$ Гц, 0,8H), 6,93 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Гц, 0,2H), 6,33 (d, $J = 10,7$ Гц, 0,8H), 6,24 (d, $J = 10,8$ Гц, 0,2H), 6,05 (d, $J = 6,4$ Гц, 0,8H), 5,96 (d, $J = 6,6$ Гц, 0,2H), 5,79 (dt, $J = 49,4, 3,1$ Гц, 1H), 5,23 (s, 0,4H), 4,99 (s, 1,6H), 4,92 – 4,76 (m, 1H), 4,67 – 4,57 (m,
 15 1H), 3,70 – 3,38 (m, 2H), 2,41 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 1,88 (m, 2H), 1,83 – 1,65 (m, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{27}H_{18}F_5N_3O$, расчет 496,1, эксперимент 496,0.

Пример 205: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)-2,2,6-трифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



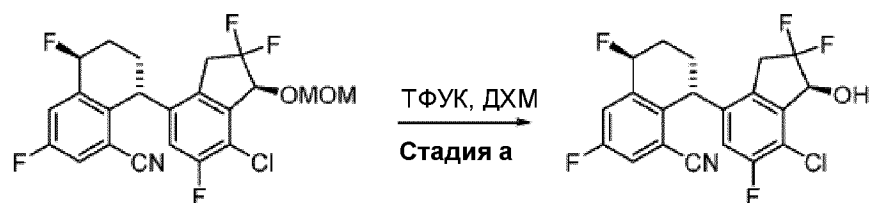
[0491] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 202**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , соответствует смеси 1,5:1 ротамеров) δ 8,27 (s, 0,4H), 8,01 (s, 0,6H), 7,62 – 7,50 (m, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 1H), 6,26 (d, $J = 10,3$ Гц, 0,4H), 6,16 (d, $J = 10,1$ Гц, 0,6H), 5,63 (dt, $J = 50,2, 2,5$ Гц, 1H), 5,04 – 4,75 (m, 3H), 4,55 – 4,47 (m, 4H), 3,91 – 3,69 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 1H), 3,50 – 3,21 (m, 1H), 2,67 – 2,44 (m, 4H), 2,31 – 1,98 (m, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$, расчет 487,2, эксперимент 487,0.

Пример 206: 5-[(3S)-7-[(1R,4S)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2,5-трифтор-3-гидрокси-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]-4-метилпиримидин-2-карбонитрил



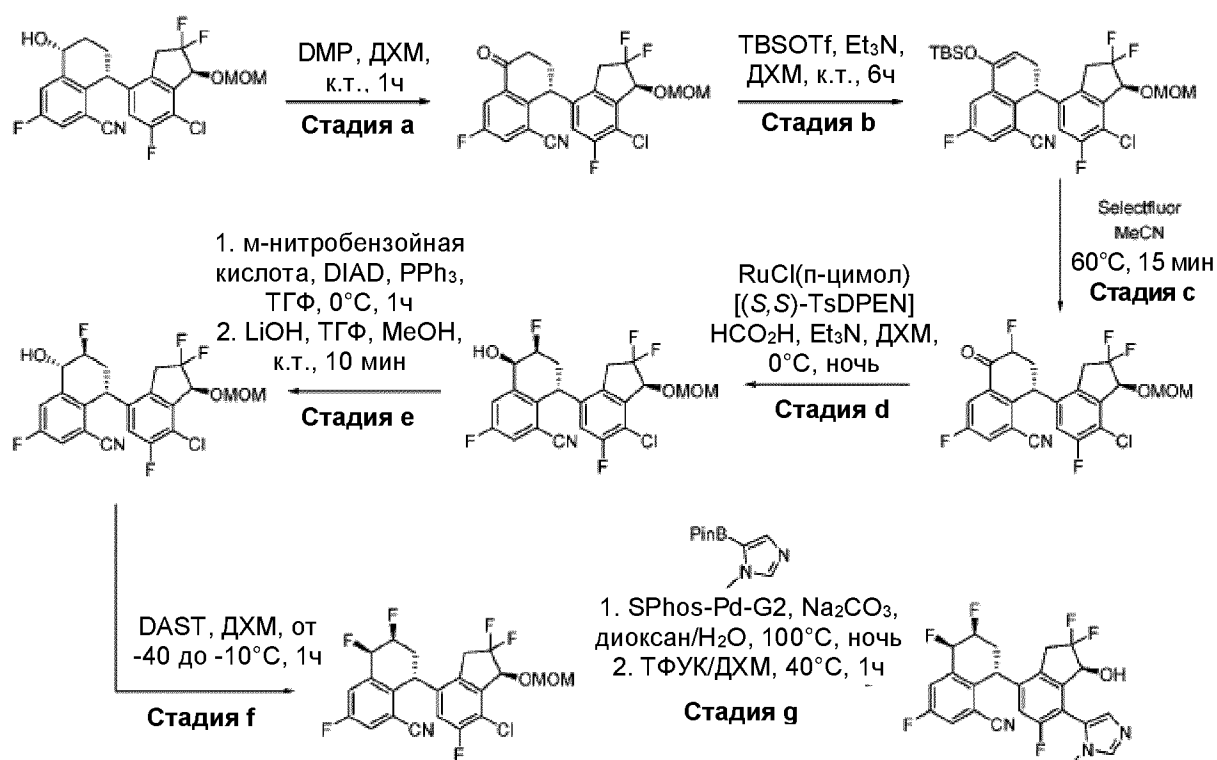
[0492] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 202**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , соответствует смеси 1:1 ротамеров) δ 8,84 (s, 0,5H), 8,55 (s, 0,5H), 7,58 – 7,48 (m, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 1H), 6,22 (t, $J = 9,8$ Гц, 0,5H), 6,12 (d, $J = 9,9$ Гц, 0,5H), 5,72 – 5,51 (m, 1H), 5,24 – 5,14 (m, 0,5H), 4,98 – 4,60 (m, 0,5H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,47 – 4,40 (m, 1H), 3,89 – 3,72 (m, 1H), 3,51 – 3,29 (m, 1H), 2,68 – 2,34 (m, 4H), 2,30 – 1,94 (m, 2H), 1,92 – 1,72 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}$, расчет 497,1, эксперимент 497,0.

Пример 207: (5S,8R)-8-[(1S)-7-хлор-2,2,6-трифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0493] Стадия а: Грели раствор (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-хлор-2,2,6-трифтор-1-(метоксиметокси)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила в ТФУК/ДХМ (1:10, 2,0 мл) при 40°C в течение 1 часа, после чего анализ ЖХМС показывал полное израсходование исходного вещества. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и очищали остаток путем ВЭЖХ с получением (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-хлор-2,2,6-трифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила в виде белого твердого вещества (20 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,95 (ddd, *J* = 8,3, 2,8, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (ddd, *J* = 9,2, 2,6, 1,1 Гц, 1H), 6,47 (d, *J* = 10,5 Гц, 1H), 5,76 (dt, *J* = 50,0, 3,1 Гц, 1H), 5,07 (d, *J* = 12,6 Гц, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 1H), 3,69 – 3,38 (m, 2H), 2,28 (td, *J* = 14,2, 13,0, 7,1 Гц, 1H), 2,08 – 1,82 (m, 2H), 1,70 – 1,60 (m, 1H). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₀H₁₃ClF₅NO, расчет 436,1, эксперимент 436,0.

Пример 208: (5*R*,6*S*)-3,5,6-трифтор-8-[(1*S*)-2,2,6-трифтор-1-гидрокси-7-(1-метил-1*H*-имидазол-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил.



[0494] **Стадия а:** В раствор (5*R*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-хлор-2,2,6-трифтор-1-(метоксиметокси)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3-фтор-5-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила (получали во время получения соединения согласно примеру 202, 1,17 г, 2,57 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (26 мл) добавляли DMP (1,64 г, 3,86 ммоль, 1,5 мол. экв.) при 0°C. Затем перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ (водн.) и насыщенным Na₂S₂O₃ (водн.). Экстрагировали водный слой ДХМ × 2. Затем промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO₂, от 10 до 40% EtOAc/гексаны) с получением продукта (1,16 г, 2,56 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества.

[0495] **Стадия b:** В раствор неочищенного продукта стадии а (1,16 г, 2,56 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Et₃N (1,55 г, 2,1 мл, 15,3 ммоль, 6,0 экв.), затем по каплям TBSOTf (2,03 г, 1,8 мл, 7,68 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 6 часов, а затем гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ (водн.). Затем разделяли полученную смесь и экстрагировали водную фазу ДХМ. Затем

промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

[0496] **Стадия с:** Затем растворяли неочищенный продукт стадии b (~2,56 ммоль) в MeCN (15 мл). Добавляли Selectfluor (2,00 г, 5,63 ммоль, 2,2 экв.) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 15 минут, после чего анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении для удаления MeOH. Обрабатывали остаток ДХМ и промывали водой. Экстрагировали водную фазу ДХМ. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 30% EtOAc/гексаны) с получением продукта в виде беловатой пены (д.о. 6:1, 0,945 г, 2,06 ммоль, выход 78% за 2 стадии).

[0497] **Стадия d:** Перемешивали раствор продукта стадии с (0,945 г, 2,06 ммоль, 1,0 экв.), $\text{RuCl}(\textit{n}$ -цимол)[(S,S)-TsDPEN] (63,6 мг, 0,10 ммоль, 5 мол.%), HCO_2H (0,184 г, 0,15 мл, 4,0 ммоль, 2,0 экв.) и Et_3N (0,607 г, 0,84 мл, 6,0 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0°C в течение ночи. Затем гасили реакцию насыщенным NaHCO_3 (водн.). Затем разделяли полученную смесь и экстрагировали водную фазу ДХМ. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 30% EtOAc/гексаны) с получением продукта в виде беловатой пены (д.о. 6:1, 0,888 г, 1,87 ммоль, выход 94%).

[0498] **Стадия e:** В раствор продукта стадии d (0,888 г, 1,87 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (18 мл) добавляли *m*-нитробензойную кислоту (0,938 г, 5,61 ммоль, 3,0 экв.), DIAD (0,908 г, 0,88 мл, 4,49 ммоль, 2,4 экв.) и PPh_3 (1,18 г, 4,49 ммоль, 2,4 экв.) при 0°C. Перемешивали полученную смесь при указанной температуре в течение 1 часа, а затем гасили реакцию, добавляя воду. Экстрагировали водную фазу EtOAc. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 30% EtOAc/гексаны) с получением сложноэфирного промежуточного соединения. Затем растворяли сложный эфир в ТГФ/MeOH (2:1, 15 мл). Добавляли раствор $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,118 г, 2,80 ммоль, 1,5 экв.) в H_2O

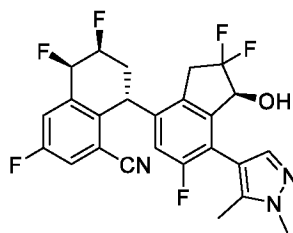
(3 мл) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 10 минут, а затем концентрировали в вакууме. Обработывали остаток EtOAc и H₂O. Экстрагировали водную фазу EtOAc. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с
5 получением продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии.

[0499] Стадия f: В раствор продукта стадии e (~1,87 ммоль) в ДХМ (18 мл) по каплям добавляли DAST (1,51 г, 1,2 мл, 9,35 ммоль, 5,0 экв.) при -40°C. Температура реакционной смеси постепенно повышалась до -10°C за 1 час, после чего анализ ТСХ показывал полную конверсию субстрата. Затем гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ (водн.). Затем разделяли
10 полученную смесь и экстрагировали водную фазу ДХМ. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 20% EtOAc/гексаны) с получением отдельного диастереомерного продукта в виде беловатой пены (0,418 г, 0,878 ммоль, выход 47% за 2 стадии).

[0500] Стадия g: В 40 мл пробирку помещали продукт стадии f (60,0 мг, 0,126 ммоль, 1,0 экв.), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-имидазол (28,9 мг, 0,139 ммоль, 1,1 экв.), SPhos-Pd-G2 (9,4 мг, 13 мкмоль, 10 мол.%), 1М водный раствор Na₂CO₃ (0,25 мл, 0,25 ммоль, 2,0 экв.) и 1,4-диоксан (1,3 мл). Грели полученную смесь при 100°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры
20 разбавляли реакционную смесь EtOAc и промывали H₂O. Отделяли водный слой и экстрагировали EtOAc. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Обработывали остаток ТФУК/ДХМ (1:10, 2,0 мл) и грели при 40°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь и очищали путем ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого
25 вещества (5,5 мг, 11,5 мкмоль, выход 9%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61 – 7,57 (m, 2H), 7,44 (ddd, *J* = 7,7, 2,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 10,6 Гц, 1H), 5,70 (dd, *J* = 50,3, 15,8 Гц, 1H), 5,35 – 5,13 (m, 1H), 4,73 (d, *J* = 11,5 Гц, 1H), 4,66 (t, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,75 (ddd, *J* = 24,3, 16,2, 8,1 Гц, 1H), 3,54 (d, *J* = 1,7 Гц, 3H), 3,13 (t, *J* = 16,6 Гц, 1H), 2,93 – 2,80 (m, 1H), 2,05

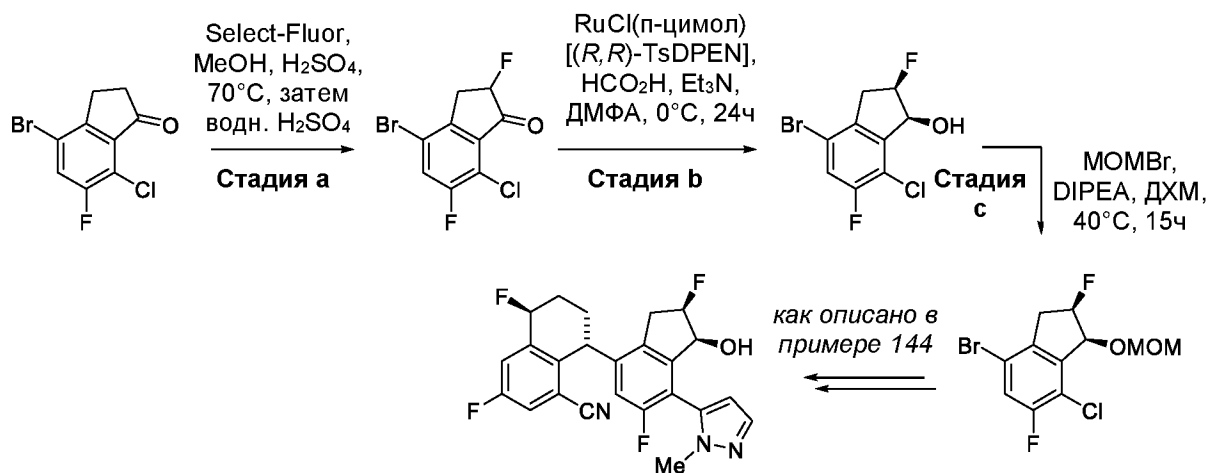
(ddd, $J = 26,0, 14,7, 6,7$ Гц, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{24}H_{17}F_6N_3O$, расчет 478,1, эксперимент 478,0.

Пример 209: (5*R*,6*S*)-8-[(1*S*)-7-(1,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)-2,2,6-трифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5,6-трифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0501] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 208**. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,97 (ddd, $J = 8,3, 2,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,87 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 6,57 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,03 (ddd, $J = 51,0, 15,9, 2,1$ Гц, 1H), 5,46 – 5,18 (m, 1H), 4,71 (t, $J = 6,3$ Гц, 1H), 4,64 (dd, $J = 12,0, 5,9$ Гц, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,57 (ddd, $J = 24,7, 16,6, 9,4$ Гц, 1H), 3,25 (t, $J = 17,0$ Гц, 1H), 2,85 – 2,64 (m, 1H), 2,11 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 1H). ИЭР МС $[M+H]^+$ для $C_{25}H_{19}F_6N_3O$, расчет 492,2, эксперимент 492,0.

Пример 210: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*R*)-2,6-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метилпиразол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0502] Стадия а: В раствор 4-бром-7-хлор-6-фтор-2,3-дигидроинден-1-она (5,20 г, 21,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли SelectFluor (9,31 г, 26,3 ммоль, 1,2 экв.) и концентрированную H₂SO₄ (5 капель). Грели полученную смесь при температуре обратной конденсации в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры в
5 реакционную смесь добавляли 0,3 М H₂SO₄ (водн., 220 мл). Грели полученную смесь при температуре обратной конденсации еще 1 час. После охлаждения до комнатной температуры разделяли реакционную смесь в EtOAc (200 мл) и H₂O (200 мл). Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (200 мл). Объединяли органические слои, промывали водой, затем соевым раствором и сушили над
10 MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению монофторинданона, который использовали на следующей стадии без очистки (4,60 г, 75%).

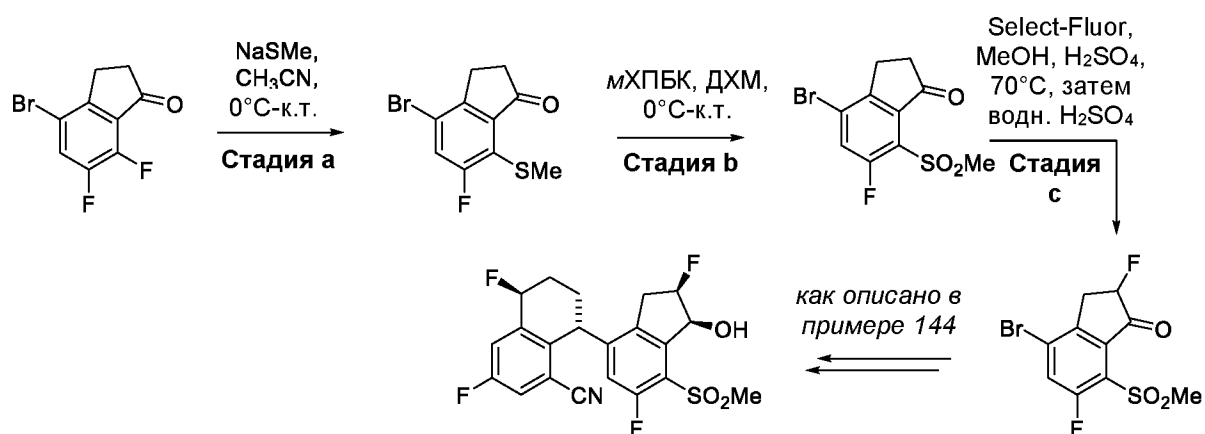
[0503] Стадия b: В раствор 4-бром-7-хлор-2,6-дифтор-2,3-дигидроинден-1-она (4,6 г, 21,9 ммоль, 1,0 мол. экв.) в ДМФА (60 мл) добавляли HCO₂H (1,9 мл, 48,9 ммоль, 3,0 мол. экв.) и NEt₃ (4,6 мл, 32,6 ммоль, 2,0 мол. экв.) при 0°C. Добавляли RuCl(*n*-цимол)[(R,R)-TsDPEN] (418 мг, 0,652 ммоль, 4,0 мол.%) и перемешивали реакционную смесь в
15 холодильной камере в течение 48 часов. Выливали реакционную смесь в нас. водн. раствор NaHCO₃ и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои, промывали H₂O (3 × 100 мл), соевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном
20 давлении и очистка путем колоночной хроматографии (SiO₂, от гексанов до 30% EtOAc) приводили к получению спиртового продукта в качестве отдельного диастереомера (2,94 г, 64%, 75% э.и. при определении путем аналитической хиральной ВЭЖХ на колонке AD-H).

[0504] Стадия c: В раствор инданольного продукта стадии b (2,94 г, 10,37 ммоль, 1,0 мол. экв.) в ДХМ (35 мл) добавляли DIPEA (3,7 мл, 20,7 ммоль, 2,0 мол. экв.) и MOMBr (1,3 мл, 15,6 ммоль, 1,5 мол. экв.) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной
25 температуры, а затем грели при 40°C в течение ночи. Выливали реакционную смесь в нас. водн. раствор NaHCO₃ и разбавляли ДХМ. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством ДХМ. Объединяли органические слои, промывали H₂O, соевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при

пониженном давлении и очистка путем колоночной хроматографии (SiO₂, от гексанов до 70% ДХМ) приводили к получению MOM-защищенного инданола (2,3 г, 68%).

[0505] Получали указанное в заголовке соединение из (1*S*,2*R*)-4-бром-7-хлор-2,6-дифтор-1-(метоксиметокси)-2,3-дигидро-1*H*-индена аналогично реакционной последовательности, описанной для **примера 144**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,43 (dt, *J* = 7,6, 2,3 Гц, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,13 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 5,61 (dt, *J* = 50,0, 3,6 Гц, 1H), 5,32 (d, *J* = 52,4 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,73 (d, *J* = 1,3 Гц, 3H), 3,61 – 3,44 (m, 1H), 3,24 – 3,10 (m, 1H), 2,49 (tdd, *J* = 13,4, 6,0, 3,1 Гц, 1H), 2,34 – 2,01 (m, 3H), 1,88 – 1,77 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₄H₁₉F₄N₃O, расчет 442,1, эксперимент 442,0.

10 Пример 211: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*R*)-2,6-дифтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



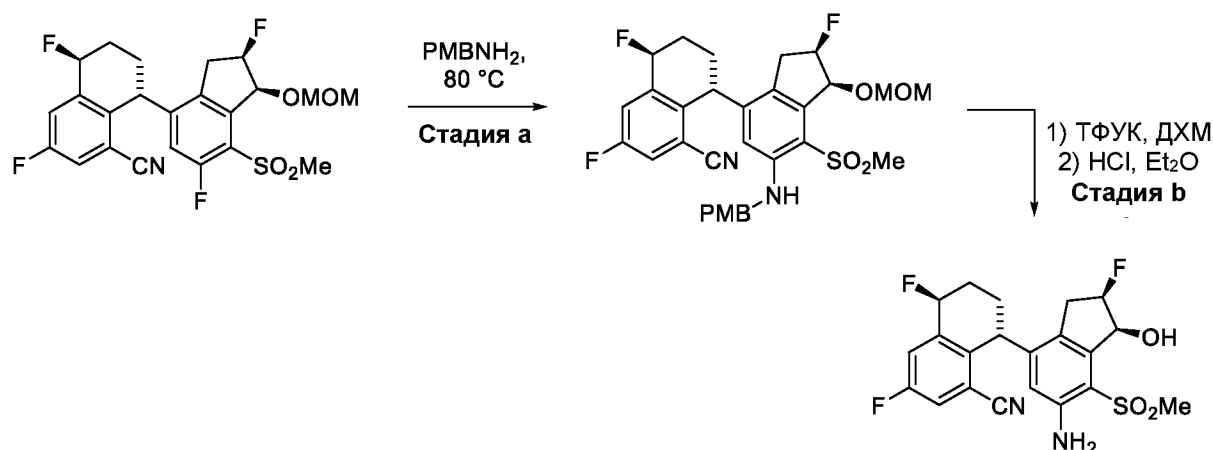
[0506] Стадия а: В смесь 4-бром-6,7-дифтор-2,3-дигидроинден-1-она (5,0 г, 20,2 ммоль, 1,0 мол. экв.) в CH₃CN (60 мл) добавляли NaSMe (1,84 г, 26,3 ммоль, 1,3 мол. экв.) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Гасили реакцию нас. водн. раствором NH₄Cl и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои, промывали водой, соевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению неочищенного простого тиозфира, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0507] **Стадия b:** Растворяли неочищенный тиозфирный продукт стадии а в ДХМ (100 мл) и охлаждали до 0°C. По частям добавляли мХПБК (9,50 г, 42,4 ммоль, 2,1 мол. экв.), оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь на ледяной бане и
5 осторожно гасили реакцию, добавляя нас. водн. раствор Na₂S₂O₃ и нас. водн. раствор NaHCO₃. После интенсивного перемешивания отделяли водный слой и экстрагировали дополнительным количеством ДХМ. Объединяли органические слои, промывали соевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению неочищенного сульфона, который использовали на следующей стадии без
10 дополнительной очистки.

[0508] **Стадия с:** В раствор неочищенного 4-бром-6-фтор-7-метилсульфонил-2,3-дигидроинден-1-она, полученного на предыдущей стадии (~20,2 ммоль, 1,0 экв.), в MeOH (120 мл) добавляли SelectFluor (8,58 г, 24,2 ммоль, 1,2 экв.) и концентрированную H₂SO₄ (5 капель). Грели полученную смесь при температуре обратной конденсации в течение
15 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавляли 0,3 М H₂SO₄ (водн., 200 мл). Грели полученную смесь при температуре обратной конденсации еще 1 час. После охлаждения до комнатной температуры разделяли реакционную смесь в EtOAc (200 мл) и H₂O (200 мл). Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (200 мл). Объединяли органические
20 слои, промывали водой, затем соевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению моно-фторинданона в виде белого твердого вещества (5,98 г, 91% за 3 стадии).

[0509] Получали указанное в заголовке соединение аналогично реакционной последовательности, описанной для получения соединения согласно **примеру 144**, из
25 продукта стадии с. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,97 (ddd, *J* = 8,3, 2,8, 1,6 Гц, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 11,8 Гц, 1H), 5,85 – 5,67 (m, 2H), 5,62 (q, *J* = 5,4 Гц, 1H), 5,37 – 5,18 (m, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,31 – 3,16 (m, 2H), 2,30 (qd, *J* = 11,2, 10,0, 5,4 Гц, 1H), 2,08 – 1,66 (m, 3H). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₁H₁₇F₄NO₃S, расчет 462,1, эксперимент 462,0.

Пример 212: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*R*)-6-амино-2-фтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

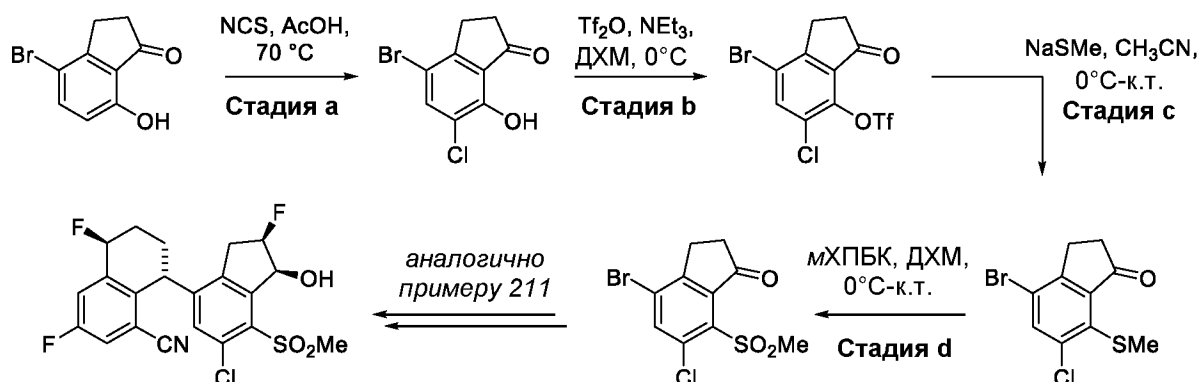


[0510] Стадия а: Перемешивали (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*R*)-2,6-дифтор-1-(метоксиметокси)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил (80 мг, 0,166 ммоль, 1,0 мол. экв.) в чистом PMBNH₂ (1 мл) и грели при 80°C. Через 1 час разделяли реакционную смесь в 10% водн. растворе лимонной кислоты и EtOAc. Отделяли водный слой и экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои, промывали водой, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной хроматографии (SiO₂, от гексанов до 50% EtOAc) приводили к получению PMB-защищенного анилина, содержащего примесь непрореагировавшего исходного вещества. Использовали полученную смесь непосредственно на следующей стадии без очистки.

[0511] Стадия b: Растворяли вещество, полученное на стадии а, в ДХМ (1 мл). Добавляли ТФУК (1 мл) и грели раствор при 40°C в течение 1 часа. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем ВЭЖХ с последующим осаждением в виде соли HCl из Et₂O приводили к получению указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,50 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,6, 2,1 Гц, 1H), 5,68 (dd, *J* = 9,7, 5,1 Гц, 1H), 5,65 – 5,48 (m, 3H), 5,33 (dq, *J* = 52,2, 5,3 Гц, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 3,43 – 3,29 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,05 (ddd, *J* = 18,1, 15,8, 6,1 Гц, 1H), 2,50 – 2,36 (m, 1H),

2,21 – 1,88 (m, 3H), 1,81 – 1,69 (m, 1H). ИЭР МС $[M+Na]^+$ для $C_{21}H_{19}F_3N_2O_3S$, расчет 459,1, эксперимент 459,0.

Пример 213: (5S,8R)-8-[(1S,2R)-6-хлор-2-фтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0512] Стадия а: В раствор 4-бром-7-гидрокси-2,3-дигидроинден-1-она (12,0 г, 52,8 ммоль, 1,0 мол. экв.) в AcOH (120 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (7,41 г, 55,4 ммоль, 1,05 мол. экв.). Нагревали реакционную смесь до 70°C и перемешивали в течение 18 часов. После этого выливали реакционную смесь в лед и разбавляли EtOAc.

10 Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои, промывали нас. водн. раствором $NaHCO_3$, водой, соевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению хлоринданового продукта (13,0 г, 94%), который использовали на следующей стадии без очистки.

[0513] Стадия b: В раствор 4-бром-6-хлор-7-гидрокси-2,3-дигидроинден-1-она (11,5 г, 43,9 ммоль, 1,0 мол. экв.) в ДХМ (300 мл) добавляли NEt_3 (13 мл, 87,8 ммоль, 2,0 мол. экв.) и ангидрид трифторметансульфокислоты (8,1 мл, 48,3 ммоль, 1,1 мол. экв.) при 0°C. После завершения осторожно выливали реакционную смесь в нас. водн. раствор $NaHCO_3$ при 0°C. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством ДХМ.

20 Объединяли органические слои, промывали нас. водн. раствором $NaHCO_3$, соевым раствором и сушили над $MgSO_4$. Концентрирование при пониженном давлении и очистка

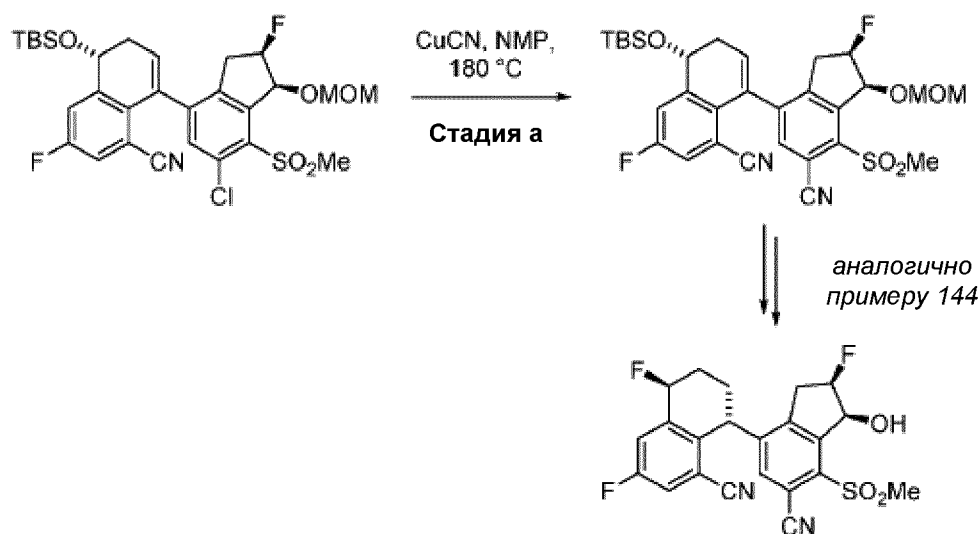
путем колоночной хроматографии (SiO₂, от гексанов до 20% EtOAc) приводили к получению трифлатного продукта (11,2 г, 65%).

[0514] Стадия с: В раствор (7-бром-5-хлор-3-оксо-1,2-дигидроинден-4-ил)-трифторметансульфоната (11,2 г, 28,4 ммоль, 1,0 мол. экв.) в CH₃CN (120 мл) при 0°C добавляли NaSMe (2,98 г, 42,6 ммоль, 1,5 мол. экв.) при 0°C. Оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Гасили реакцию нас. водн. раствором NH₄Cl и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои, промывали водой, солевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении приводило к получению неочищенного простого тиоэфира, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0515] Стадия d: Растворяли неочищенный тиоэфирный продукт стадии с в ДХМ (140 мл) и охлаждали до 0°C. По частям добавляли мХПБК (13,7 г, 59,6 ммоль, 2,1 мол. экв.), нагревали реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь на ледяной бане и осторожно гасили реакцию, добавляя нас. водн. раствор Na₂S₂O₃ и нас. водн. раствор NaHCO₃. После интенсивного перемешивания отделяли водный слой и экстрагировали дополнительным количеством ДХМ. Объединяли органические слои, промывали солевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной хроматографии (SiO₂, от гексанов до 50% EtOAc) приводили к получению сульфонового продукта (5,16 г, 56% за 2 стадии).

[0516] Получали указанное в заголовке соединение из продукта стадии d аналогично **примеру 211**. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,91 – 7,85 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,92 – 5,67 (m, 3H), 5,27 (dq, *J* = 52,2, 6,2 Гц, 1H), 4,72 – 4,66 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,32 – 3,17 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,07 – 1,66 (m, 3H). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₁H₁₇ClF₃NO₃S, расчет 478,0, эксперимент 477,9.

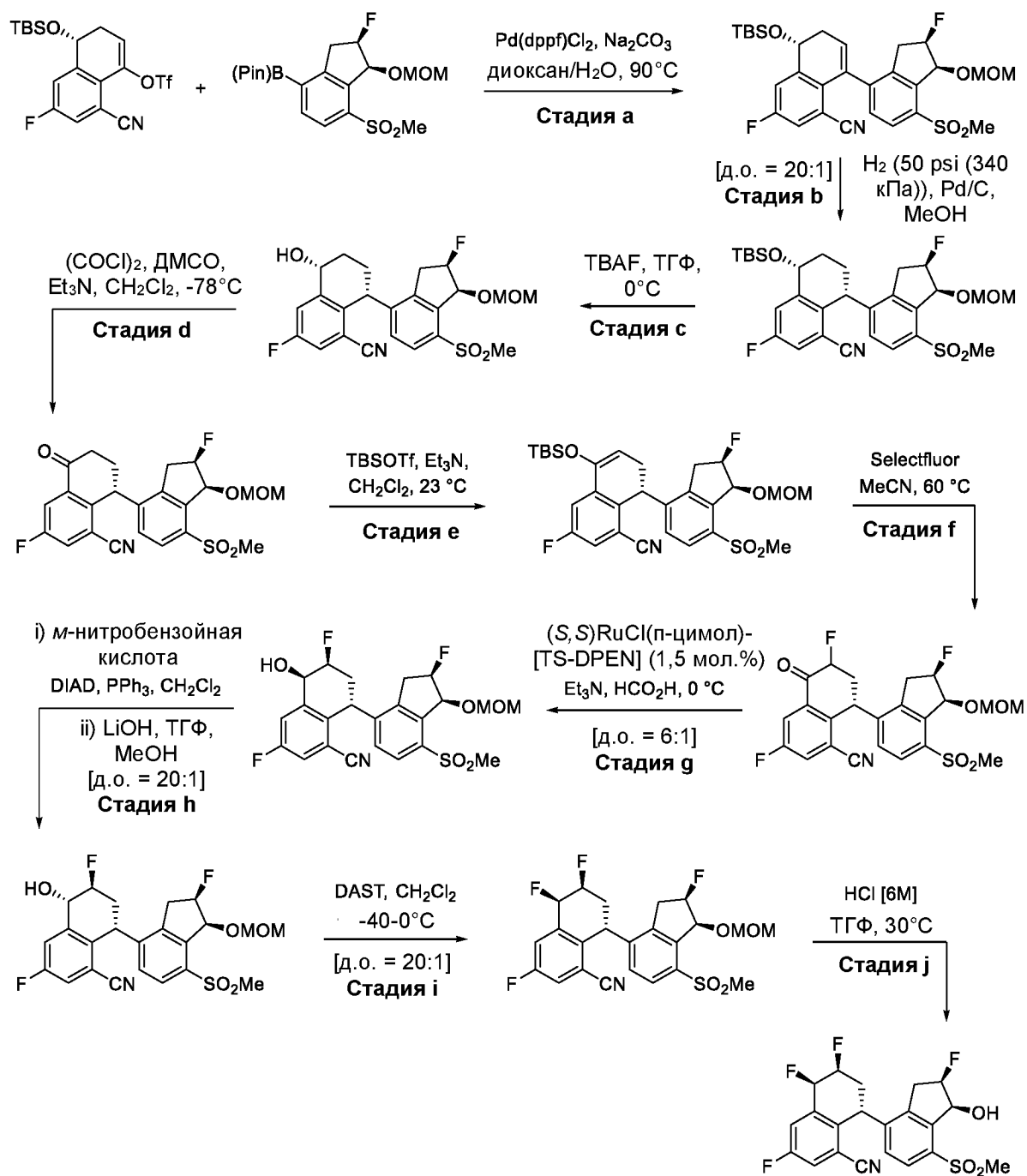
Пример 214: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*R*)-6-циано-2-фтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0517] Стадия а: В смесь (5*R*)-5-[трет-бутил(диметил)силил]окси-8-[(1*S*,2*R*)-6-хлор-2-фтор-1-(метоксиметокси)-7-метилсульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3-фтор-5,6-дигидронафталин-1-карбонитрила (190 мг, 0,310 ммоль, 1,0 мол. экв.) в NMP (1,8 мл) добавляли CuCN (110 мг, 1,24 ммоль, 4,0 мол. экв.). Нагревали реакционную смесь до 180 °C и перемешивали в течение 1,5 часа. Выливали реакционную смесь в нас. водн. раствор NaHCO₃ и разбавляли EtOAc. Отделяли водный слой и повторно экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединяли органические слои, промывали H₂O, соевым раствором и сушили над MgSO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной хроматографии (SiO₂, от гексана до 40% EtOAc) приводили к получению бензонитрильного аддукта (71 мг, 38%).

[0518] Получали указанное в заголовке соединение из продукта стадии а аналогично способу, описанному для **примера 144**. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,00 – 7,95 (m, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,07 (d, *J* = 6,7, 1,0 Гц, 1H), 5,78 (d, *J* = 49,9 Гц, 1H), 5,62 (ddd, *J* = 11,4, 6,7, 4,9 Гц, 1H), 5,33 (dq, *J* = 52,7, 5,0 Гц, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,44 – 3,30 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,06 – 1,65 (m, 3H). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₂H₁₇F₃N₂O₃S, расчет 469,1, эксперимент 469,0.

Пример 215: (5*R*,6*S*,8*R*)-3,5,6-трифтор-8-[(1*S*,2*R*)-2-фтор-1-гидрокси-7-метансульфонил-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0519] **Стадия а.** В круглодонную колбу помещали трифлат (10,0 г, 22,15 ммоль, 1,0 экв.) и боронат (9,75 г, 24,37 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl_2 (1,62 г, 2,21 ммоль, 0,1 экв.), Na_2CO_3 (4,67 г, 44,30 ммоль, 2,0 экв.), 1,4-диоксан (80 мл) и H_2O (20 мл). Дегазировали реакционную смесь, барботируя N_2 в течение 10 минут, после чего перемешивали при 80°C в течение

16 часов. Затем гасили реакцию насыщенным NaCl (водн.) и экстрагировали смесь EtOAc. Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 32%) с получением продукта (10,0 г, 78%) в виде беловатой пены.

- 5 [0520] **Стадия b:** Растворяли продукт стадии a (10,0 г, 17,37 ммоль, 1,0 экв.) в дегазированном MeOH (110 мл) и добавляли Pd/C (20 масс.% Pd, 2,00 г, 10 мол.%). Затем встряхивали реакционную смесь в гидрогенизаторе Парра в атмосфере H₂ (50 psi (340 кПа)) в течение 2 часов или до тех пор, пока анализ ЖХМС не показывал израсходование исходного вещества. Затем фильтровали реакционную смесь через Целит, концентрировали
- 10 и очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc – 0% → 35%) с получением продукта (8,0 г, 80%) в виде беловатой пены.

[0521] **Стадия c.** В раствор продукта стадии b (8,00 г, 13,85 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли TBAF (25,0 мл, 1М в ТГФ, 1,8 экв.) при 0°C. Медленно нагревали реакционную смесь до 23°C, перемешивали в течение 30 минут и гасили реакцию H₂O.

- 15 Экстрагировали раствор EtOAc и промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl. Выпаривали растворитель и использовали остаток на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0522] **Стадия d.** Растворяли хлорангидрид щавелевой кислоты (1,31 мл, 15,24 ммоль, 1,1 экв.) в сухом CH₂Cl₂ (30 мл) и охлаждали до -78°C. В реакционную смесь по каплям добавляли ДМСО (2,36 мл, 33,24 ммоль, 2,4 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут при -78°C. Затем растворяли продукт стадии e в сухом CH₂Cl₂ (20 мл) и добавляли по каплям. Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. Затем добавляли Et₃N (9,60 мл, 69,25 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа. Удаляли баню с сухим льдом и оставляли реакционную смесь

20

25 нагреваться до комнатной температуры, гасили реакцию нас. раств. NaCl. Экстрагировали раствор EtOAc и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 60%) с получением продукта (6,14 г, 96%) в виде беловатой пены.

[0523] **Стадия е.** Растворяли продукт стадии d (6,40 г, 13,9 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (100 мл) и последовательно добавляли Et_3N (15,5 мл, 110 ммоль, 8,0 экв.) и TBSOTf (10,7 мл, 55,5 ммоль, 4,0 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 23°C. Затем гасили реакцию нас. раств. NaHCO_3 и экстрагировали смесь CH_2Cl_2 . Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/ EtOAc – 0% → 14%) с получением продукта (7,11 г, 89%) в виде беловатой пены.

[0524] **Стадия f.** Растворяли продукт стадии e (7,11 г, 12,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (100 мл) и добавляли SelectFluor (9,63 г, 27,2 ммоль, 2,2 экв.). Перемешивали смесь в течение 15 минут при 60°C. Затем гасили реакцию нас. раств. NaHCO_3 и экстрагировали смесь EtOAc . Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/ EtOAc – 0% → 30%) с получением продукта (5,21 г, 88%) в виде беловатой пены.

[0525] **Стадия g.** Растворяли продукт стадии f (5,21 г, 10,87 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (55 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли Et_3N (3,03 мл, 21,74 ммоль, 3,0 экв.) и HCO_2H (1,23 мл, 32,61 ммоль, 2,0 экв.) и дегазировали раствор в течение 10 минут, после чего добавляли $\text{RuCl}(\text{п-цимол})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$ (104 мг, 0,163 ммоль, 0,015 экв.). Закрывали реакционную колбу пробкой и перемешивали реакционную смесь при 4°C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в нас. раств. NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Промывали органический слой солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/ EtOAc – 0% → 55%) с получением продукта в виде поддающейся разделению смеси диастереомеров (д.о. 6:1, 4,31 г, 83%), при этом получали *цис*-изомер (0,61 г, 12%) и *транс*-изомер (3,70 г, 71%) в виде беловатой пены.

[0526] **Стадия h.** Растворяли продукт стадии g (3,60 г, 7,48 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (80 мл) при 0°C и последовательно добавляли 3-нитробензойную кислоту (3,37 г, 22,43 ммоль, 3,0 экв.), трифенилфосфин (4,71 г, 17,94 ммоль, 2,4 экв.) и DIAD (3,53 мл, 17,94 ммоль,

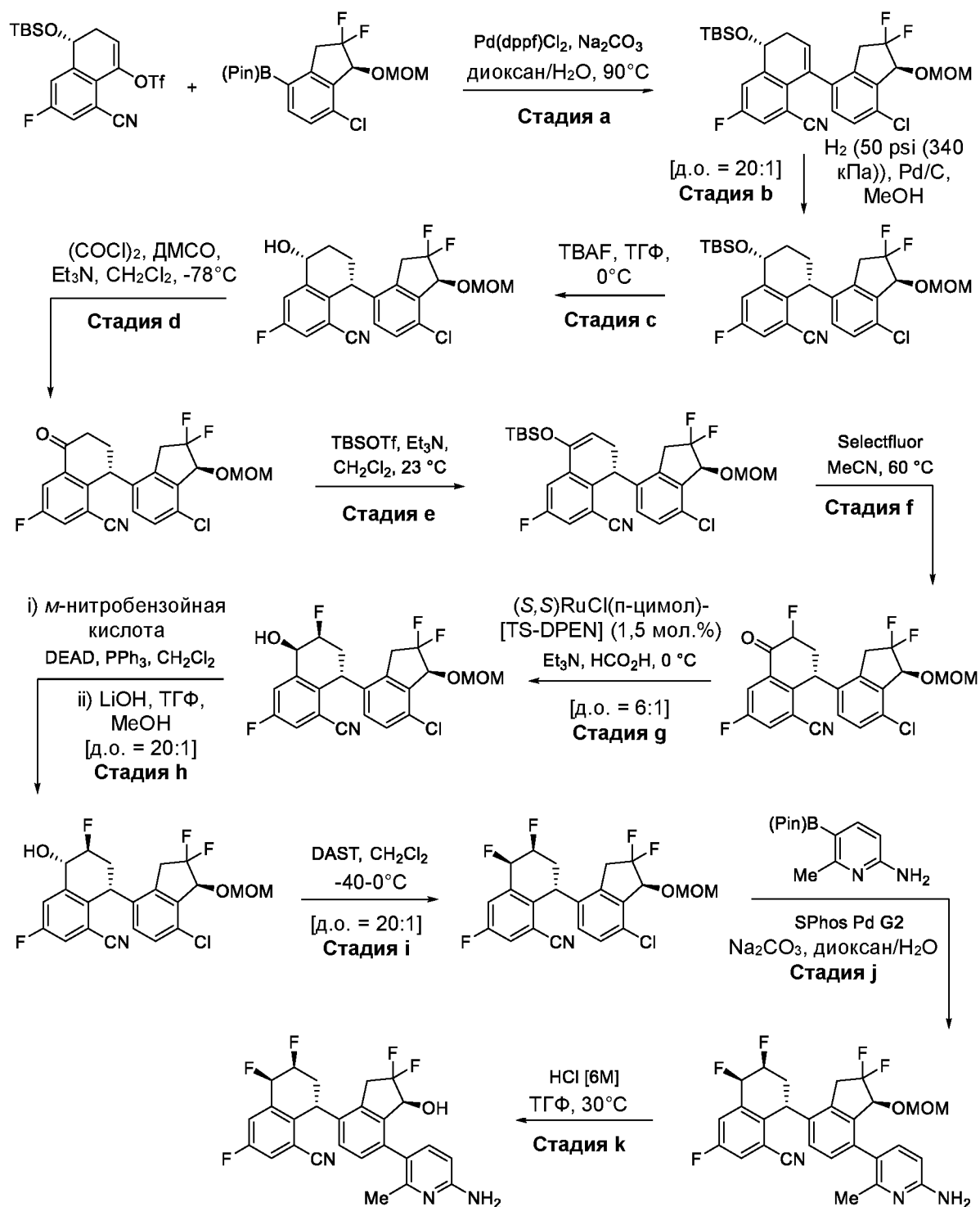
2,4 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 2 часов, а затем гасили реакцию H₂O. Экстрагировали смесь EtOAc, промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaHCO₃ и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 65%) с получением
5 целевого продукта (4,70 г, 99%) в виде беловатой пены. Растворяли остаток в ТГФ/MeOH (2:1, 60 мл) и по каплям добавляли LiOH·H₂O (471 мг, 11,22 ммоль, 1,5 экв.) в H₂O (20 мл). Перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 45 минут. Экстрагировали раствор EtOAc, промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле
10 (гексаны/EtOAc – 0% → 55%) с получением продукта (2,80 г, 78%) в виде беловатой пены.

[0527] Стадия i. Растворяли продукт стадии h (1,20 г, 2,49 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (25 мл) и охлаждали раствор до -40°C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли DAST (1,65 мл, 12,46 ммоль, 5,0 экв.) при -40°C. Медленно нагревали реакционную смесь от -40°C до -10°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия выливали раствор в
15 холодный нас. раств. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 50%) с получением продукта (0,98 г, 82%) в виде беловатой пены.

[0528] Стадия j. Растворяли продукт стадии i (0,98 г, 2,03 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (12 мл) при 23°C. По каплям добавляли раствор хлороводородной кислоты (12 мл, 6М) и перемешивали смесь при 30°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия выливали раствор в ледяной нас. раств. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% →
25 50%) с получением целевого продукта (0,845 г, 95%) в виде беловатой пены. Растворяли вещество в CH₂Cl₂ при 50°C, охлаждали до 0°C и добавляли гексаны. Собирали осадок путем фильтрования с получением белого твердого вещества (0,714 г, 80%, чистота >96% согласно ¹H и ¹⁹F ЯМР). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (ddd, *J* = 8,3, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,9, 2,7 Гц, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,1 Гц, 1H), 5,95 (ddd, *J* =

51,2, 13,5, 2,2 Гц, 1H), 5,89 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,47 (ddd, $J = 10,0, 6,2, 4,9$ Гц, 1H), 5,26 (qd, $J = 52,5, 5,4$ Гц, 1H), 5,12 (tddd, $J = 47,4, 18,7, 10,3, 2,7$ Гц, 1H), 4,83 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,28 – 3,13 (m, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 2,02 – 1,85 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -112,3, -179,6, -196,7, -199,4. ИЭР МС $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_3\text{SNa}$, расчет 462,0, эксперимент 461,9.

Пример 216: (5*R*,6*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(6-амино-2-метилпиридин-3-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5,6-трифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0529] Проводили **стадии а и б** в тех же условиях, что были описаны выше, с использованием исходного вещества, полученного выше согласно **примеру 215**.

[0530] Стадия с. В раствор продукта стадии b (1,2 г, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ [0,15М] добавляли фторид тетрабутиламмония [4,5 мл, 1М в ТГФ] при 0°C. Медленно нагревали реакционную смесь до 23°C, перемешивали в течение 30 минут и гасили реакцию H₂O. Экстрагировали раствор EtOAc и промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl. Выпаривали растворитель и использовали остаток на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0531] Стадия d. Растворяли хлорангидрид щавелевой кислоты (0,205 мл, 2,39 ммоль, 1,1 экв.) в сухом CH₂Cl₂ (5 мл) и охлаждали до -78°C. В реакционную смесь по каплям добавляли ДМСО (0,37 мл, 5,22 ммоль, 2,4 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут при -78°C. Затем растворяли продукт стадии с в сухом CH₂Cl₂ (4 мл), добавляли по каплям и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Затем добавляли Et₃N (1,51 мл, 10,87 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при -78°C в течение 1 часа. Удаляли баню с сухим льдом и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, гасили реакцию нас. раств. NaCl. Экстрагировали раствор EtOAc и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 30%) с получением продукта (852 мг, 90%) в виде беловатой пены.

[0532] Стадия e. Растворяли продукт стадии d (650 мг, 1,49 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (6,0 мл) и последовательно добавляли Et₃N (1,25 мл, 8,94 ммоль, 6,0 экв.) и TBSOTf (1,03 мл, 4,47 ммоль, 3,0 экв.). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 23°C. Затем гасили реакцию нас. раств. NaHCO₃ и экстрагировали смесь CH₂Cl₂. Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 14%) с получением продукта (720 мг, 88%) в виде беловатой пены.

[0533] Стадия f. Растворяли продукт стадии e (720 мг, 1,31 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (8,0 мл) и добавляли SelectFluor (1,02 г, 2,88 ммоль, 2,2 экв.). Перемешивали смесь в течение 45 минут при 60°C. Затем гасили реакцию нас. раств. NaHCO₃ и экстрагировали смесь EtOAc. Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали

растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 30%) с получением продукта (403 мг, 68%) в виде беловатой пены.

[0534] Стадия g. Растворяли продукт стадии f (402 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.) в CH₂Cl₂ (4,5 мл) и охлаждали до 0°C. Затем добавляли Et₃N (0,25 мл, 1,77 ммоль, 3,0 экв.) и HCO₂H (0,1 мл, 2,66 ммоль, 2,0 экв.) и дегазировали раствор в течение 10 минут, после чего добавляли RuCl(п-цимол)[(S,S)-Ts-DPEN] (8,5 мг, 0,013 ммоль, 0,015 экв.). Закрывали реакционную колбу пробкой и перемешивали реакционную смесь при 4°C в течение 16 часов. Выливали реакционную смесь в насыщенный NaHCO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂. Промывали органический слой солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc – 0% → 30%) с получением продукта в виде поддающейся разделению смеси диастереомеров (д.о. 6:1, 368 мг, 92%), при этом получали *цис*-изомер (56 мг, 14%) и *транс*-изомер (312 мг, 78%) в виде беловатой пены.

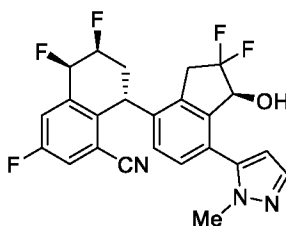
[0535] Стадия h. Растворяли продукт стадии g (312 мг, 0,68 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6,5 мл) при 0°C и последовательно добавляли 3-нитробензойную кислоту (0,34 г, 2,05 ммоль, 3,0 экв.), трифенилфосфин (0,43 г, 1,64 ммоль, 2,4 экв.) и DIAD (0,32 мл, 1,64 ммоль, 2,4 экв.). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов, а затем гасили реакцию H₂O. Экстрагировали раствор EtOAc, промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 35%) с получением продукта (414 мг, 97%) в виде беловатой пены. Растворяли остаток в ТГФ/MeOH (2:1, 5,0 мл) и по каплям добавляли LiOH (43 мг, 1,03 ммоль, 1,5 экв.) в H₂O (1,5 мл). Перемешивали реакционную смесь при 23°C в течение 1 часа. Экстрагировали раствор EtOAc, промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc – 0% → 25%) с получением продукта (250 мг, 80%) в виде беловатой пены.

[0536] Стадия i. Растворяли продукт стадии h (305 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) в CH_2Cl_2 (6,5 мл) и охлаждали раствор до -40°C в атмосфере азота. Затем по каплям добавляли DAST (0,44 мл, 3,35 ммоль, 5,0 экв.) при -40°C . Перемешивали реакционную смесь и медленно нагревали от -40°C до -10°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия выливали раствор в холодный нас. раств. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/ EtOAc – 0% → 20%) с получением продукта (250 мг, 82%) в виде беловатой пены.

[0537] Стадия j. В пробирку помещали продукт стадии i (50 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.), пинаколовый эфир 6-амино-2-метилпиридин-3-илбороновой кислоты (38 мг, 0,163 ммоль, 1,5 экв.), SPhos Pd G2 (16 мг, 0,022 ммоль, 0,2 экв.), водн. Na_2CO_3 (46 мг, 0,44 ммоль, 4,0 экв., 1M) и диоксан (1,2 мл). Затем барботировали реакционную смесь N_2 в течение 10 минут, после чего нагревали до 100°C в течение 2 часов. Экстрагировали раствор EtOAc , промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/ EtOAc – 0% → 80%) с получением продукта (45 мг, 78%) в виде беловатой пены.

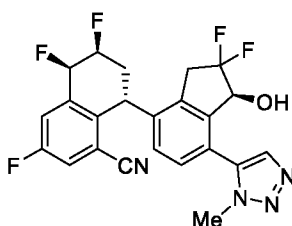
[0538] Стадия k. В полученный выше продукт (1,0 экв.), растворенный в ТГФ [2,0 мл, 0,02M] добавляли хлороводородную кислоту [2,0 мл, 6M] и перемешивали смесь при 30°C в течение 2 часов. После завершения взаимодействия выливали раствор в холодный нас. раств. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Промывали объединенные органические экстракты нас. раств. NaCl и выпаривали растворитель. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны/ EtOAc – 0% → 90%) с получением продукта (25 мг, 50%) в виде беловатой пены. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Гц, 1H), 7,83 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,91 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,54 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,11 – 5,90 (m, 1H), 5,87 – 5,79 (m, 3H), 5,23 (ddd, $J = 48,3, 17,2, 9,6$ Гц, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 2H), 3,55 (ddd, $J = 22,0, 16,8, 10,3$ Гц, 1H), 3,28 – 3,18 (m, 1H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,96 – 1,86 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -102,59, -112,72, -113,45, -180,54, -200,09. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_1$, расчет 486,1, эксперимент 486,0.

Пример 217: (5*R*,6*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5,6-трифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



5 [0539] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 216**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,94 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Гц, 1H), 7,44 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,64 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,44 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6,10 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,09 – 5,91 (m, 1H), 5,40 – 5,00 (m, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,72 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,40 – 3,31 (m, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 1H), 2,02 – 1,84 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -102,6, -112,5, -113,3, -180,3, -200,0. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_1$, расчет 460,1, эксперимент 460,0.

Пример 218: (5*R*,6*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5,6-трифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



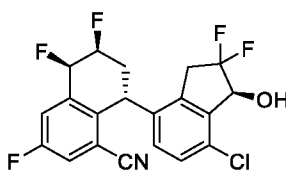
15

[0540] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 216**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,97 – 7,93 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,65 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,15 (d, $J = 6,5$ Гц, 1H), 6,00 (dd, $J = 51,1, 14,7$ Гц, 1H), 5,35 – 5,09 (m, 1H), 4,89 (dt, $J = 11,5, 5,4$ Гц, 1H), 4,74 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,62 (td, $J = 17,0, 12,5$ Гц, 1H), 3,47 – 3,33 (m, 1H), 2,75 – 2,62 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц,

20

ДМСО-*d*₆) δ -102,9, -112,5, -112,6, -180,2, -200,0. ИЭР МС $[M+H]^+$ для C₂₃H₁₈F₅N₄O₁, расчет 461,1, эксперимент 461,0.

Пример 219: (5*R*,6*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-хлор-2,2-дифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5,6-трифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

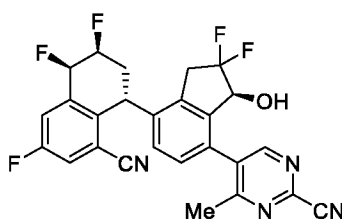


5

[0541] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 216**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (dd, J = 8,3, 2,8 Гц, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,66 (ddd, J = 50,3, 16,8, 2,7 Гц, 1H), 5,31 – 5,08 (m, 2H), 4,54 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,84 – 3,69 (m, 1H), 3,30 (td, J = 16,9, 2,6 Гц, 1H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,50 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -101,8, -110,5, -114,8, -182,4, -202,9. ИЭР МС $[M+Na]^+$ для C₂₀H₁₃ClF₅N₁O₁Na, расчет 436,0, эксперимент 436,0.

10

Пример 220: 5-[(3*S*)-7-[(1*R*,3*S*,4*R*)-8-циано-3,4,6-трифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-4-метилпиримидин-2-карбонитрил

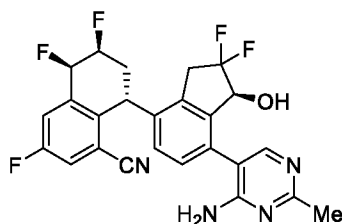


15

[0542] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 216**. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,69 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,68 – 7,60 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,94 – 5,75 (m, 1H), 5,29 – 5,08 (m, 1H), 5,00 – 4,91 (m, 1H), 4,82 – 4,76 (m, 1H), 3,70 (dt, J = 17,0, 13,5 Гц, 1H), 3,50 – 3,31 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,08 – 1,94 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CD₃OD) δ -102,6, -111,3, -113,9, -183,6, -203,6. ИЭР МС $[M+H]^+$ для C₂₆H₁₈F₅N₄O₁, расчет 497,1, эксперимент 497,1.

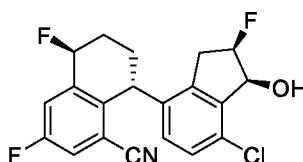
20

Пример 221: (5*R*,6*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(4-амино-2-метилпиримидин-5-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5,6-трифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



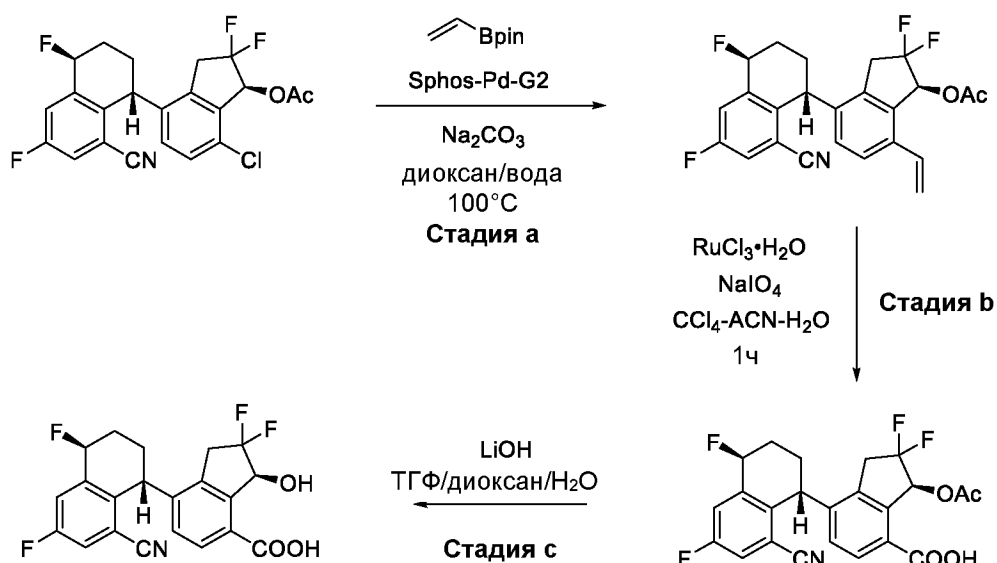
- 5 **[0543]** Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 216**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,97 (ddd, $J = 8,3, 2,9, 1,5$ Гц, 1H), 7,90 – 7,86 (m, 2H), 6,97 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,05 – 5,86 (m, 2H), 5,29 – 5,04 (m, 1H), 4,92 (dt, $J = 12,3, 6,1$ Гц, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 1H), 3,47 – 3,32 (m, 1H), 2,70 – 2,58 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,00 – 1,87 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ -103,1, -111,6, -112,6, -177,8, -198,8. ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_1$, расчет 487,1, эксперимент 487,0.
- 10

Пример 222: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*R*)-7-хлор-2-фтор-1-гидрокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



- 15 **[0544]** Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,47 (ddd, $J = 8,3, 2,7, 1,4$ Гц, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,6, 2,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,22 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 5,55 (ddd, $J = 50,0, 3,6, 3,6$ Гц, 1H), 5,41-5,24 (m, 2H), 4,53-4,51 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,12 (ddd, $J = 21,6, 16,7, 5,7$ Гц, 1H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,15-1,89 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{Na}]^+$ для $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{NO}$, расчет 400,1, эксперимент 400,0.

- 20 **Пример 223: (3*S*)-7-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-карбоновая кислота**



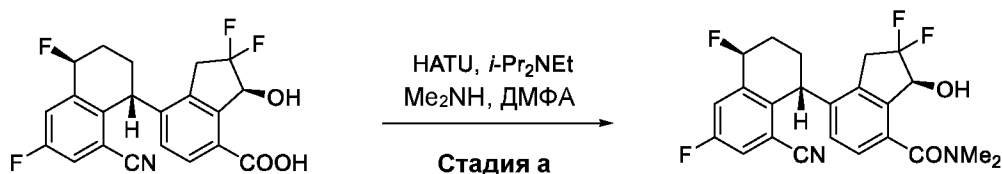
[0545] Стадия а: Растворяли исходное вещество, [(1*S*)-7-хлор-4-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-1,3-дигидроинден-1-ил]ацетат (42,0 мг, 0,106 ммоль, 1,0 мол. экв.), в 1 мл диоксана. Добавляли пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (19,6 мг, 0,127 ммоль, 1,2 мол. экв.), SPhos-Pd II пок. (7,9 мг, 0,011 ммоль, 0,1 мол. экв.) и 0,42 мл 1 М водного раствора Na₂CO₃ (0,42 ммоль, 4,0 мол. экв.). Барботировали смесь N₂ в течение 10 минут, а затем грели при 100°C в течение 70 минут. Разделяли реакционную смесь в этилацетате и воде. Отделяли органическую фазу и сушили при помощи Na₂SO₄. Отфильтровывали осушитель, упаривали органический раствор и очищали путем хроматографии (SiO₂, от гексанов до 30% EtOAc/гексаны). Получали целевой продукт (20,2 мг, 0,047 ммоль, выход 44%).

[0546] Стадия б: Растворяли продукт стадии а (20,2 мг, 0,047 ммоль, 1,0 мол. экв.) в 0,2 мл CCl₄ и добавляли 0,2 мл ацетонитрила, затем 0,2 мл воды. Добавляли RuCl₃·3H₂O (6,7 мг, 0,026 ммоль, 0,55 мол. экв.) и NaIO₄ (53 мг, 0,25 ммоль, 5,3 мол. экв.). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Гасили реакцию уксусной кислотой и водой. Отделяли органическую фазу и сушили над Na₂SO₄. Препаративная ТСХ (SiO₂, гексаны/EtOAc = 1:1, с несколькими каплями уксусной кислоты) приводила к получению целевого продукта (14 мг, 0,031 ммоль, выход 66%).

[0547] Стадия с: Растворяли продукт стадии b (14 мг, 0,031 ммоль) в смеси 1 мл ТГФ, 1 мл диоксана и 1 мл воды. Добавляли LiOH·H₂O (20 мг, избыток). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов, после чего гасили реакцию уксусной кислотой. Выпаривали все летучие вещества, затем добавляли ДХМ. Сушили раствор в ДХМ над Na₂SO₄. ВЭЖХ (ацетонитрил/вода = от 10/90 до 90/10, с 0,1% ТФУК, 20 мл/мин в течение 36 минут) приводила к получению целевого продукта, (3*S*)-7-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-карбоновой кислоты (6,2 мг, 0,015 ммоль, 49%).

[0548] ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,99 (ушир.с, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (dt, *J* = 8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (dt, *J* = 7,7, 2,0 Гц, 1H), 6,28 (d, *J* = 8,0 Гц, 1H), 5,56 (d, *J* = 49,8 Гц, 1H), 5,34 – 5,26 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,81 – 3,64 (m, 1H), 3,31 (td, *J* = 16,7, 4,7 Гц, 1H), 2,40 (d, *J* = 14,7 Гц, 1H), 2,13 – 1,89 (m, 2H), 1,72 (d, *J* = 13,4 Гц, 1H). ИЭР МС [M + H]⁺ для C₂₁H₁₆F₄NO₃, расчет 406,1, эксперимент 406,0.

Пример 224: (3*S*)-7-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-*N,N*-диметил-1,3-дигидроинден-4-карбоксамид

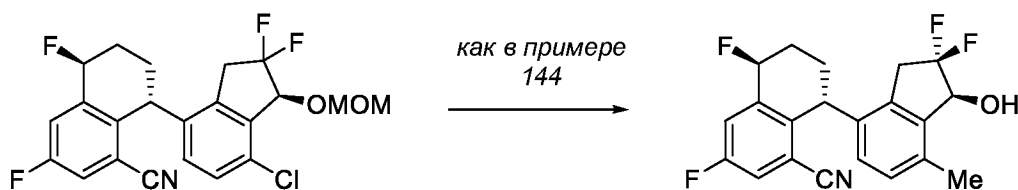


[0549] Стадия а: Растворяли исходное вещество, (3*S*)-7-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-карбоновую кислоту (12,6 мг, 0,031 ммоль, 1,0 мол. экв.), полученную согласно примеру 223, в 0,5 мл ДМФА. Добавляли HATU (95 мг, 0,25 ммоль, 8 мол. экв.), *i*-Pr₂NEt (74 мг, 0,10 мл, 0,57 ммоль, 19 мол. экв.) и диметиламин (2,0 М раствор в ТГФ, 0,09 мл, 0,18 ммоль, 6 мол. экв.). Перемешивали реакционную смесь в течение 18 часов. Гасили реакцию водной HCl (1 М) и экстрагировали смесь EtOAc. Отделяли органическую фазу и сушили над Na₂SO₄. После фильтрования и упаривания очищали остаток путем ВЭЖХ (ацетонитрил/вода = от 20/80 до 80/20, с 0,1% ТФУК, 20 мл/мин в течение 25 минут). Получали целевой продукт,

(3*S*)-7-[(1*R*,4*S*)-8-циано-4,6-дифтор-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил]-2,2-дифтор-3-гидрокси-*N,N*-диметил-1,3-дигидроинден-4-карбоксамид (7,1 мг, 0,016 ммоль, выход 53%).

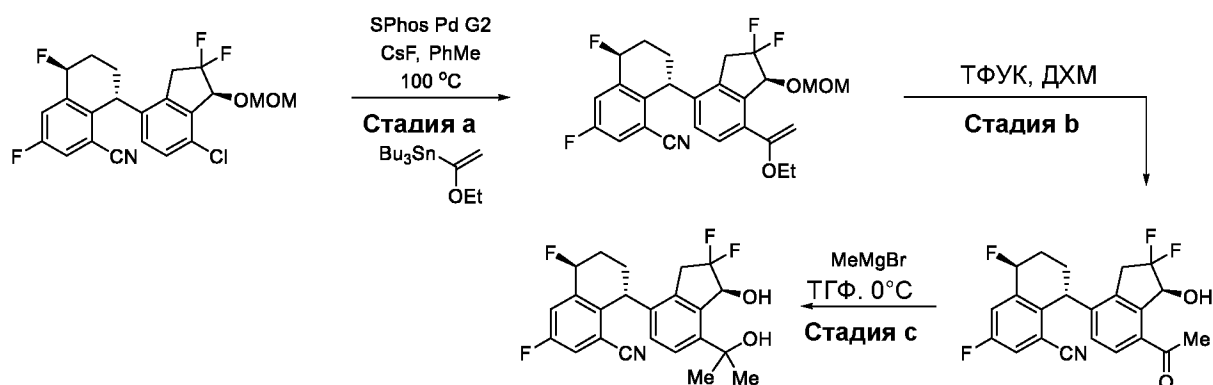
[0550] ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,50 (dt, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 7,38 (dt, $J = 7,6, 2,2$ Гц, 1H), 7,06 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,34 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,58 (dt, $J = 50,0, 3,7$ Гц, 1H), 5,14 (dd, $J = 13,7, 2,6$ Гц, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 3,77 (td, $J = 15,6, 7,6$ Гц, 1H), 3,33 (td, $J = 16,4, 6,3$ Гц, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,65 (ушир. s, 1H), 2,46 (tdd, $J = 13,3, 6,1, 3,2$ Гц, 1H), 2,29 – 2,12 (m, 1H), 2,12 – 1,90 (m, 1H), 1,78 (ddt, $J = 13,9, 5,8, 3,3$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ для $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$, расчет 433,2, эксперимент 433,0.

10 **Пример 225: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-метил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил**



[0551] Проводили синтез указанного в заголовке соединения аналогично **примеру 144** с использованием метилбороновой кислоты. Очищали неочищенный продукт путем колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc/гексаны) с получением белого твердого вещества (11 мг, 0,029 ммоль, 35%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53 – 7,42 (m, 1H), 7,36 (dt, $J = 7,7, 2,2$ Гц, 1H), 6,92 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,19 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,58 (dt, $J = 50,1, 3,6$ Гц, 1H), 5,14 – 4,99 (m, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 3,76 (td, $J = 18,0, 11,8$ Гц, 1H), 3,36 (td, $J = 16,9, 5,7$ Гц, 1H), 2,47 – 2,40 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,19 – 1,93 (m, 2H), 1,75 (dq, $J = 13,5, 3,5$ Гц, 1H). ИЭР МС $[\text{M} + \text{H}]^+$ для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NO}$, расчет 376,1, эксперимент 376,0.

20 **Пример 226: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил**



[0552] Стадия а: В 40 мл сцинтилляционный флакон, содержащий (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-хлор-2,2-дифтор-1-(метоксиметокси)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-

тетрагидронафталин-1-карбонитрил (50 мг, 0,114 ммоль, 1,0 экв.), добавляли SPhos Pd G2

5 (5 мг, 0,006 ммоль, 0,05 экв.) и CsF (35 мг, 0,228 ммоль, 2,00 экв.). Затем закрывали флакон,

откачивали воздух и повторно наполняли азотом (3х). В реакционную смесь добавляли

трибутил(1-этоксивинил)станнан (78 мкл, 0,228 ммоль, 2,00 экв.) и PhMe (1 мл) и грели

полученный раствор в течение ночи при $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. После проведения взаимодействия в

течение ночи охлаждали реакционную смесь, разбавляли EtOAc (5 мл). Экстрагировали

10 смесь NH_4Cl (5 мл), объединяли органические слои, промывали солевым раствором (5 мл)

и сушили над Na_2SO_4 . Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем

колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 25% EtOAc/гексаны) приводили к

получению белого твердого вещества (49 мг, 0,103 ммоль, 90%).

[0553] Стадия б: В 40 мл пробирку, содержащую продукт стадии а (49 мг, 0,103 ммоль,

15 1,00 экв.), добавляли ДХМ (1 мл) и ТФУК (30 мкл, 0,351 ммоль, 6,00 экв.). Перемешивали

полученный раствор при комнатной температуре. После завершения взаимодействия, на

которое указывал анализ ТСХ, охлаждали реакционную смесь, разбавляли ДХМ (5 мл) и

NH_4Cl (5 мл), объединяли органические слои, промывали солевым раствором (5 мл),

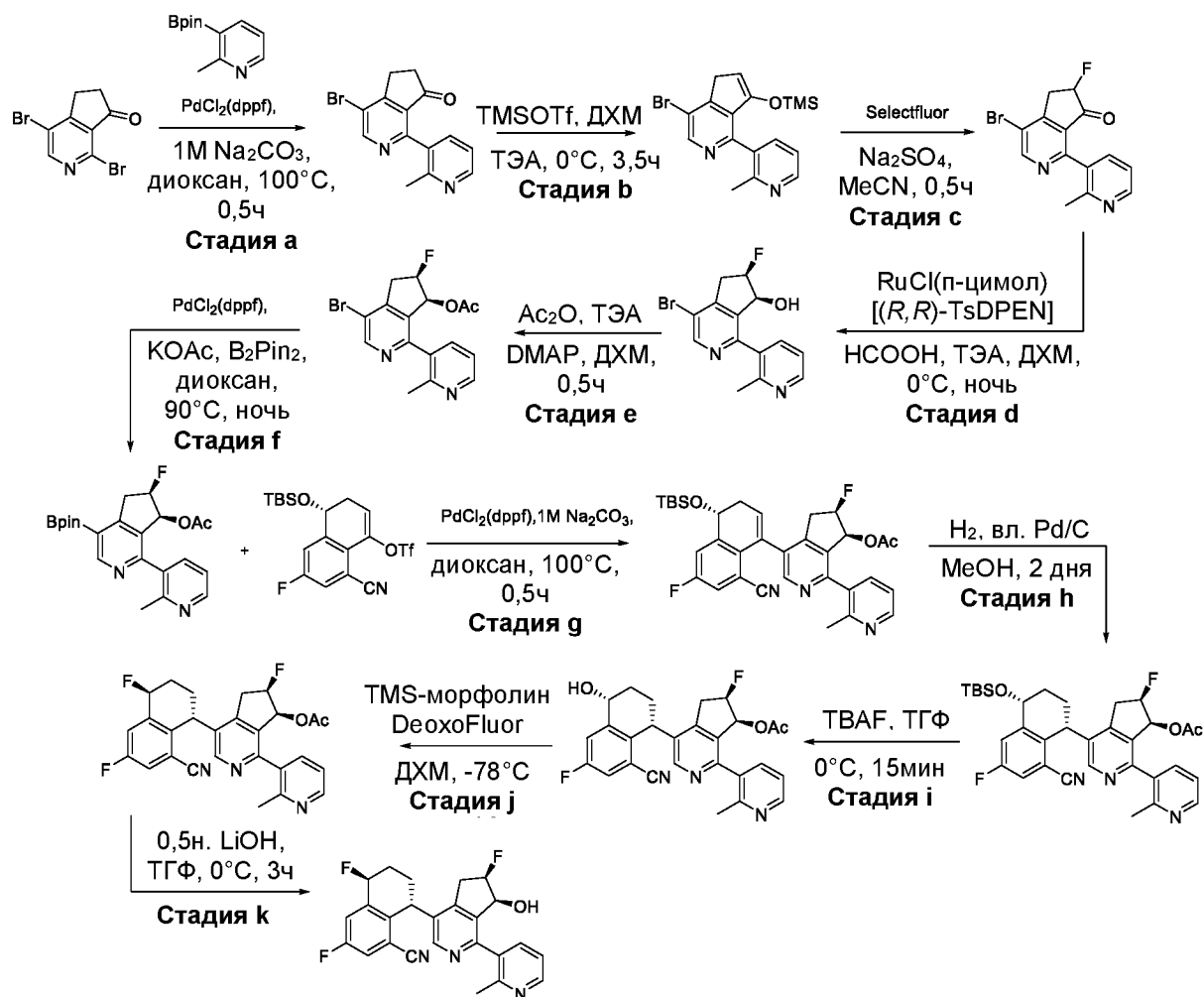
сушили над Na_2SO_4 . Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем

20 колоночной флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 40% EtOAc/гексаны) приводили к

получению белой пленки (36 мг, 0,089 ммоль, 90%).

[0554] **Стадия с:** В раствор продукта стадии b (36 мг, 0,089 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1 мл) в круглодонной колбе при 0°C по каплям добавляли MeMgBr (3М раствор в диэтиловом эфире, 149 мкл, 0,45 ммоль, 5,00 экв.) по стенке колбы. После завершения взаимодействия, на которое указывал анализ ТСХ, выливали реакционную смесь в воду, разбавляли EtOAc (5 мл) и NH₄Cl (5 мл), объединяли органические слои, промывали солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄. Концентрирование при пониженном давлении и очистка путем колоночной флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 45% EtOAc/гексаны) приводили к получению белого твердого вещества (17 мг, 0,041 ммоль, 45%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (dt, *J* = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 6,21 (d, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,57 (dt, *J* = 50,1, 3,5 Гц, 1H), 5,47 (d, *J* = 13,9 Гц, 1H), 4,56 – 4,40 (m, 1H), 3,88 (ушир.s, 1H), 3,86 – 3,66 (m, 1H), 3,36 (td, *J* = 16,8, 4,9 Гц, 1H), 3,09 (ушир.s, 1H), 2,43 (tdd, *J* = 13,3, 6,0, 3,4 Гц, 1H), 2,19 – 1,92 (m, 2H), 1,78 (dq, *J* = 13,6, 3,6 Гц, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,59 (s, 3H). ИЭР МС [М+Н]⁺ для C₂₃H₂₂F₄NO₂, расчет 420,2, эксперимент 420,1.

Пример 227: (5*S*,8*S*)-3,5-дифтор-8-[(6*R*,7*S*)-6-фтор-7-гидрокси-1-(2-метилпиридин-3-ил)-5*H*,6*H*,7*H*-циклопента[с]пиридин-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0555] **Стадия а:** В 250 мл круглодонную колбу помещали 1,4-дибром-5,6-дигидро-7H-циклопента[с]пиридин-7-он (3,14 г, 10,87 ммоль, 1,0 экв.), пинаколовый эфир 2-метилпиридин-3-бороновой кислоты (2,38 г, 10,87 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (795 мг, 1,087 ммоль, 10 мол.%), 1М водн. раств. Na_2CO_3 (32,61 мл, 32,61 ммоль, 3,0 экв.) и 1,4-диоксан (50 мл). Дегазировали реакционную смесь, барботируя N_2 в течение 10 минут, после чего нагревали. После перемешивания при 100°C в течение 0,5 часа охлаждали реакционную смесь, затем разбавляли водой. Экстрагировали водный слой $\text{EtOAc} \times 3$. Затем промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc /гекс.) с получением продукта (1,81 г, 5,98 ммоль, выход 55%).

[0556] **Стадия b:** В раствор продукта стадии а (1 г, 3,31 ммоль, 1,0 экв.), Et₃N (1,4 мл, 9,93 ммоль, 3,0 экв.) в ДХМ (16,5 мл) по каплям добавляли TMSOTf (1,2 мл, 6,62 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 2,5 часа и добавляли дополнительные количества Et₃N (1,4 мл, 9,93 ммоль, 3,0 экв.) и TMSOTf (1,2 мл, 6,62 ммоль, 2,0 экв.). Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре еще 1 час, затем гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ (водн.) на ледяной бане и продолжали перемешивать в течение 1 часа. Затем разделяли полученную смесь и экстрагировали водную фазу ДХМ × 3. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного силил-енольного эфира.

[0557] **Стадия c:** Растворяли неочищенный продукт стадии b и Na₂SO₄ (2,35 г, 16,55 ммоль, 5,0 экв.) в MeCN (33 мл) в атмосфере N₂. Перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 10 минут и добавляли Selectfluor (1,3 г, 3,64 ммоль, 1,1 экв.). Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем фильтровали для удаления осажденных солей. Концентрировали фильтрат и разбавляли EtOAc и водой. Экстрагировали водную фазу EtOAc × 3. Затем промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc/гекс.) с получением монофторированного продукта и продукта стадии а, который невозможно было отделить (отношение 3,3:1).

[0558] **Стадия d:** В раствор Et₃N (0,93 мл, 6,62 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли HCO₂H (0,37 мл, 9,93 ммоль, 3,0 экв.). Перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 30 минут, а затем добавляли в раствор продукта стадии c (3,31 ммоль, 1,0 экв.) и RuCl(*n*-цимол)[(*R,R*)-TsDPEN] (63,2 мг, 0,099 ммоль, 3,0 мол.%) в ДХМ (15 мл) при указанной температуре. Продолжали перемешивать полученную смесь в холодильной камере в течение ночи, а затем гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ (водн.). Экстрагировали водную фазу ДХМ × 3. Затем промывали объединенные органические фазы солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем флэш-

хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc/гекс.) с получением спиртового продукта (319,7 мг, 0,99 ммоль, выход 30%; три стадии, 99,6% э.и.) и выделяли продукт стадии а.

5 [0559] **Стадия е:** В раствор продукта стадии d (319,7 мг, 0,99 ммоль, 1,0 экв.), ТЭА (0,2 мл, 1,49 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (36,3 мг, 0,3 ммоль, 0,3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ангидрид уксусной кислоты (0,28 мл, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере N_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 часа разбавляли реакционную смесь водой. Экстрагировали водный слой ДХМ $\times$ 3. Затем промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc/гекс.) с получением
10 ацетилированного продукта (356,8 мг, 0,98 ммоль, выход 99%).

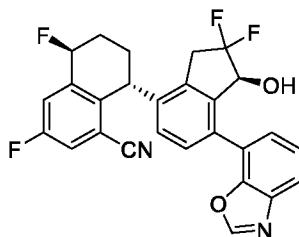
[0560] **Стадия f:** В 40 мл пробирку помещали продукт стадии е (356,8 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.), B_2Pin_2 (257,7 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73,7 мг, 0,1 ммоль, 10 мол.%), KOAc (192 мг, 1,96 ммоль, 2,0 экв.) и 1,4-диоксан (10 мл). Дегазировали реакционную смесь, барботируя N_2 в течение 10 минут, после чего нагревали. После перемешивания при
15 90°C в течение ночи охлаждали реакционную смесь, затем разбавляли водой. Экстрагировали водный слой EtOAc $\times$ 3. Затем промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , после чего концентрировали. Использовали неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии.

[0561] **Стадия g:** В 40 мл пробирку помещали трифлат (442,1 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.),
20 продукт стадии f (0,98 ммоль, 1,0 экв.), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (71,1 мг, 0,1 ммоль, 10 мол.%), 1М водн. раств. Na_2CO_3 (2,9 мл, 2,9 ммоль, 3,0 экв.) и 1,4-диоксан (10 мл). Дегазировали реакционную смесь, барботируя N_2 в течение 10 минут, после чего нагревали. После перемешивания при 100°C в течение 0,5 часа охлаждали реакционную смесь, затем разбавляли водой. Экстрагировали водный слой EtOAc $\times$ 3. Затем промывали объединенные органические
25 слои соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO_2 , от 0 до 100% EtOAc/гекс.) с получением продукта сочетания (282 мг, 0,48 ммоль, выход 49%; две стадии).

- [0562] **Стадия h:** Встряхивали смесь продукта стадии g (282 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), Pd/C (10 масс.% Pd, 282 мг, 100 масс.%) в MeOH (30 мл) в гидрогенизаторе Парра в атмосфере H₂ (50 psi (340 кПа)) в течение 1 дня. Фильтровали реакционную смесь через Целит, сушили над Na₂SO₄, концентрировали, а затем повторно добавляли Pd/C (10 масс.% Pd, 282 мг, 100 масс.%) в MeOH (30 мл). Встряхивали смесь в гидрогенизаторе Парра в атмосфере H₂ (50 psi (340 кПа)) еще 1 день, после чего анализ ЖХМС показывал отсутствие субстрата. Фильтрация через Целит, сушка над Na₂SO₄, концентрирование и последующая очистка путем флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc/гекс.) приводили к получению продукта (56,6 мг, 0,096 ммоль, выход 20%).
- 10 [0563] **Стадия i:** В раствор продукта стадии h (56,6 мг, 0,096 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли TBAF (1M в ТГФ, 0,1 мл, 1,1 экв.) при 0°C. Перемешивали полученный раствор при 0°C в течение 15 минут, а затем гасили реакцию водой. Экстрагировали водную фазу EtOAc × 2. Затем промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc/гекс., затем от 0 до 30% MeOH/EtOAc) с получением продукта (29,2 мг, 0,06 ммоль, выход 64%).
- 15 [0564] **Стадия j:** В раствор 4-(триметилсилил)морфолина (0,076 мл, 0,43 ммоль, 7,1 экв.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли Deoxofluor (2,7M в толуоле, 0,16 мл, 7,0 экв.) при -78°C. Затем перемешивали полученный раствор при указанной температуре в течение 5 минут,
- 20 после чего нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа. Затем снова охлаждали реакционную смесь до -78°C и по каплям добавляли раствор продукта стадии i (29,2 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл). Затем перемешивали полученный раствор при указанной температуре в течение 5 минут и снова нагревали до комнатной температуры в течение 1 часа, после чего гасили реакцию насыщенным NaHCO₃ (водн.). Экстрагировали водный слой ДХМ × 2. Затем промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (SiO₂, от 0 до 100% EtOAc/гекс., затем от 0 до 30% MeOH/EtOAc) с получением продукта (12,3 мг, 0,026 ммоль, выход 43%).
- 25

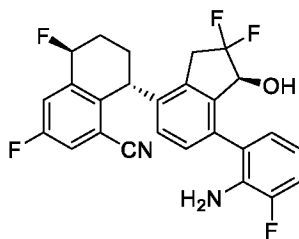
[0565] Стадия k: Помещали раствор продукта стадии j (12,3 мг, 0,026 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (0,5 мл) в 3 мл пробирку, оборудованную вкладышем магнитной мешалки, а затем добавляли 0,5н. LiOH (0,08 мл, 1,5 экв.). Перемешивали полученный раствор в течение 3 часов при 0°C. После завершения очистка путем ВЭЖХ приводила к получению (5*S*,8*S*)-3,5-дифтор-8-[(6*R*,7*S*)-6-фтор-7-гидрокси-1-(2-метилпиридин-3-ил)-5*H*,6*H*,7*H*-циклопента[с]пиридин-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрила (6,8 мг, 0,016 ммоль, выход 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (dd, *J* = 5,8, 1,6 Гц, 1H), 8,54 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,93 (dd, *J* = 7,9, 5,9 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 5,70 (dt, *J* = 49,8, 3,9 Гц, 1H), 5,36 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H), 5,31 (d, *J* = 4,2 Гц, 0,5H), 5,23 (m, 0,5H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,20 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₅H₂₁F₃N₃O, расчет 436,16, эксперимент 436,1.

Пример 228: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(1,3-бензоксазол-7-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



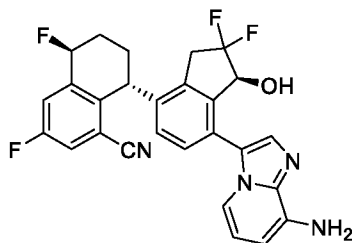
[0566] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) (смесь 4:1 ротамеров) δ 8,30 (d, *J* = 2,2 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,04 – 6,989 (m, 3H), 6,45–6,37 (m, 1H), 5,70 – 5,51 (m, 1H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 4,55 – 4,48 (m, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 1H), 3,43 (t, *J* = 16,9 Гц, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,22 – 2,05 (m, 2H), 1,88 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС [M+H]⁺ для C₂₇H₁₈F₄N₂O₂, расчет 479,1, эксперимент 479,0.

Пример 229: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(2-амино-3-фторфенил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



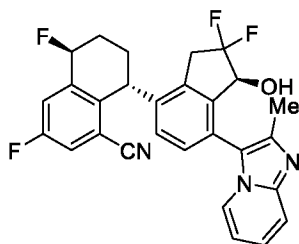
[0567] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,09 – 6,93 (m, 2H), 6,90 – 6,77 (m, 2H), 6,40 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,69 – 5,51 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,70 (d, $J = 12,4$ Гц, 1H), 4,55 – 4,49 (m, 1H), 3,95 – 3,75 (m, 1H), 3,66 – 3,56 (m, 2H), 3,37 (t, $J = 16,5$ Гц, 1H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$, расчет 471,1, эксперимент 471,0.

Пример 230: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-7-(8-аминоимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



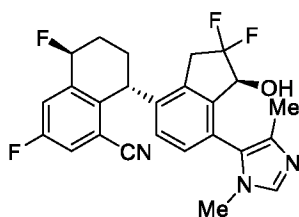
[0568] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,87 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 6,8, 1,0$ Гц, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,1, 6,8$ Гц, 1H), 6,59 (t, $J = 7,1$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,32 (d, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,69 – 5,52 (m, 1H), 4,99 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,01 – 3,86 (m, 1H), 3,39 (t, $J = 16,9$ Гц, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,24 – 2,03 (m, 2H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 493,2, эксперимент 493,0.

Пример 231: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



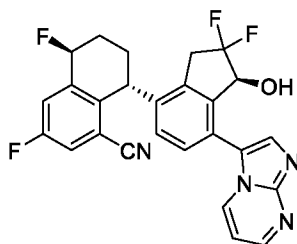
[0569] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) (смесь 2:1 ротамеров) δ 7,74 – 7,61 (m, 1H), 7,55 – 7,38 (m, 2H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 6,99 – 6,91 (m, 1H), 6,80 – 6,57 (m, 1H), 6,47 – 6,40 (m, 1H), 5,70 – 5,49 (m, 1H), 5,05 – 4,87 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,97 – 3,76 (m, 1H), 3,53 – 3,36 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 1H), 2,25 – 2,02 (m, 2H), 2,21 – 1,91 (s, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 492,2, эксперимент 492,0.

Пример 232: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(3,5-диметилимидазол-4-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



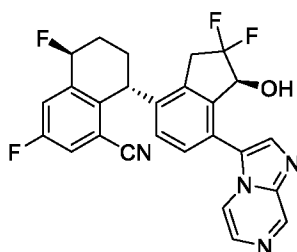
[0570] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) (смесь 3:1 ротамеров) δ 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 1H), 6,46 – 6,34 (m, 1H), 5,68 – 5,52 (m, 1H), 4,91 – 4,75 (m, 1H), 4,56 – 5,49 (m, 1H), 3,89 – 3,73 (m, 1H), 3,48 – 3,24 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,91 – 1,83 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 456,2, эксперимент 456,0.

Пример 233: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-имидазо[1,2-*a*]пиримидин-3-ил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0571] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,90 – 8,86 (m, 1H), 8,84 (dd, $J = 6,9, 1,8$ Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 1H), 7,41 (dd, $J = 6,9, 4,3$ Гц, 1H), 7,36 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,86 – 5,68 (s, 1H), 5,09 (dd, $J = 11,8, 6,0$ Гц, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 1H), 3,76 – 3,47 (m, 3H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,08 – 1,82 (m, 2H), 1,72 – 1,65 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 479,1, эксперимент 479,0.

Пример 234: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

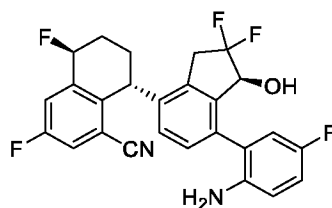


10

[0572] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,19 (d, $J = 1,4$ Гц, 1H), 8,32 (dd, $J = 4,7, 1,5$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 2H), 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,37 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,47 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,84 – 5,68 (m, 1H), 5,05 (dd, $J = 11,7, 5,2$ Гц, 1H), 4,68 – 4,63 (m, 1H), 3,76 – 3,47 (m, 3H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,08 – 1,83 (m, 2H), 1,73 – 1,66 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 479,1, эксперимент 479,0.

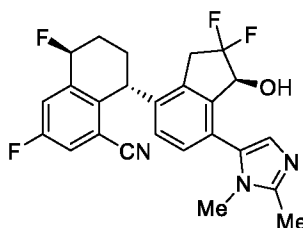
15

Пример 235: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(2-амино-5-фторфенил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



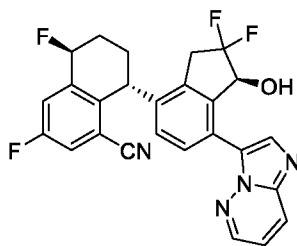
[0573] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,08 – 6,83 (m, 4H), 6,37 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 5,84 – 5,67 (m, 1H), 4,85 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 1H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,05 – 1,87 (m, 2H), 1,70 – 1,61 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$, расчет 471,1, эксперимент 471,0.

Пример 236: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(2,3-диметилимидазол-4-ил)-2,2-дифтор-1-гидрокси-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



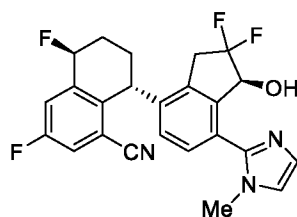
[0574] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,87 – 7,82 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,82 – 5,67 (m, 1H), 5,08 – 4,97 (m, 1H), 4,65 – 4,61 (m, 1H), 3,72 – 3,47 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,06 – 1,80 (m, 2H), 1,71 – 1,61 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 456,2, эксперимент 456,0.

Пример 237: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-имидазо[1,2-*b*]пиридазин-3-ил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0575] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Гц, 1H), 8,17 (dd, $J = 9,2, 1,6$ Гц, 1H), 7,96 – 7,91 (m, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 1H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 7,25 (dd, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 6,43 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,04 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 5,84 – 5,68 (m, 1H), 5,14 – 5,06 (m, 1H), 4,65 – 4,59 (m, 1H), 3,73 – 3,47 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,05 – 1,80 (m, 2H), 1,74 – 1,65 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$, расчет 479,1, эксперимент 479,0.

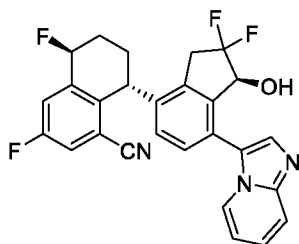
Пример 238: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(1-метилимидазол-2-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



10

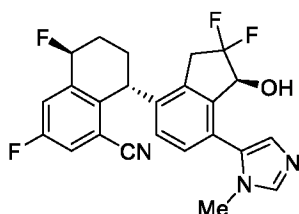
[0576] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 1,3$ Гц, 1H), 6,40 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,66 – 5,50 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 17,4$ Гц, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,42 – 3,31 (m, 1H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,20 – 2,00 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 442,1, эксперимент 442,0.

Пример 239: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



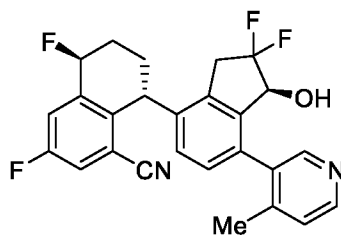
[0577] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,25 (s, 1H), 8,20 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,21 (ddd, $J = 9,1, 6,7, 1,2$ Гц, 1H), 6,77 (td, $J = 6,8, 1,2$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,70 – 5,53 (m, 1H), 4,81 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,07 – 3,91 (m, 1H), 3,35 (t, $J = 16,8$ Гц, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,24 – 2,03 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 478,1, эксперимент 478,0.

Пример 240: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(3-метилимидазол-4-ил)-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



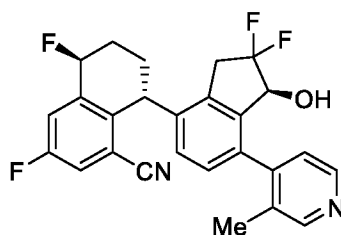
[0578] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,55 (s, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,41 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,68 – 5,51 (m, 1H), 4,83 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,85 (ddd, $J = 24,5, 16,6, 9,0$ Гц, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,33 (t, $J = 16,7$ Гц, 1H), 2,52 – 2,40 (m, 1H), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 442,1, эксперимент 442,1.

Пример 241: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(4-метилпиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0579] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,67 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,40 (dt, $J = 7,5, 2,2$ Гц, 1H), 6,96 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,46 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,71 – 5,49 (m, 1H), 4,92 – 4,78 (m, 1H), 4,55 – 4,51 (m, 1H), 3,89 – 3,76 (m, 1H), 3,51 – 3,36 (m, 1H), 2,55 – 2,46 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,21–2,14 (m, 1H), 2,10–2,02 (m, 1H), 1,87 – 1,80 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 453,16, эксперимент 453,1.

Пример 242: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(3-метилпиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил

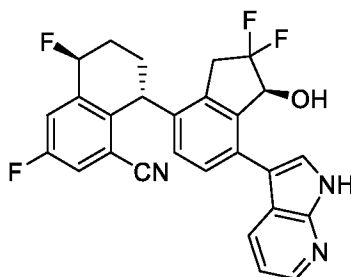


10

[0580] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,39 (dt, $J = 7,5, 2,3$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,45 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,6 (dt, $J = 50,0, 3,7$ Гц, 1H), 4,91 – 4,78 (m, 1H), 4,55 – 4,50 (m, 1H), 3,81 (td, $J = 17,3, 11,5$ Гц, 1H), 3,41 (td, $J = 16,2, 6,7$ Гц, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,21 – 1,98 (m, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 453,16, эксперимент 453,1.

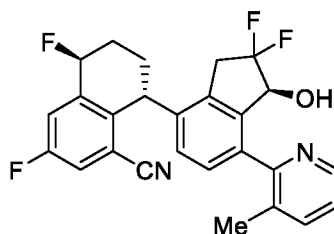
15

Пример 243: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-{1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил}-2,3-дигидро-1H-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



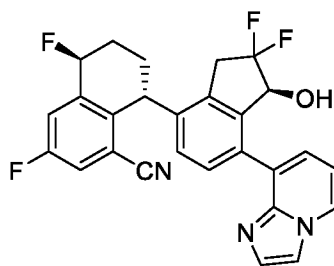
[0581] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 144**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 13,83 (s, 1H), 8,50 (dd, $J = 7,9$, 1,1 Гц, 1H), 8,19 (dd, $J = 5,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,99 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,2$, 2,8, 1,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,50 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,62 (dt, $J = 50,1$, 3,6 Гц, 1H), 4,79 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 4,56 – 4,51 (m, 1H), 3,90 (ddd, $J = 25,1$, 16,7, 8,5 Гц, 1H), 3,43 (t, $J = 17,1$ Гц, 1H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 477,16, эксперимент 478,1.

Пример 244: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-(3-метилпиридин-2-ил)-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



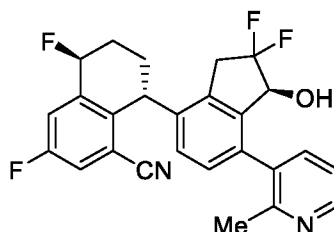
[0582] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,51 (d, $J = 5,0$ Гц, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,57 (dd, $J = 7,9$, 5,3 Гц, 1H), 7,51 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,37 (ddd, $J = 7,5$, 2,8, 1,5 Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,58 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 5,59 (dt, $J = 52,0$, 4,0 Гц, 1H), 4,92 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,77 – 3,62 (m, 1H), 3,27 – 3,13 (m, 1H), 2,62 – 2,34 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 – 2,03 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$, расчет 453,16, эксперимент 453,1.

Пример 245: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*)-2,2-дифтор-1-гидрокси-7-{имидазо[1,2-*a*]пиридин-8-ил}-2,3-дигидро-1*H*-инден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



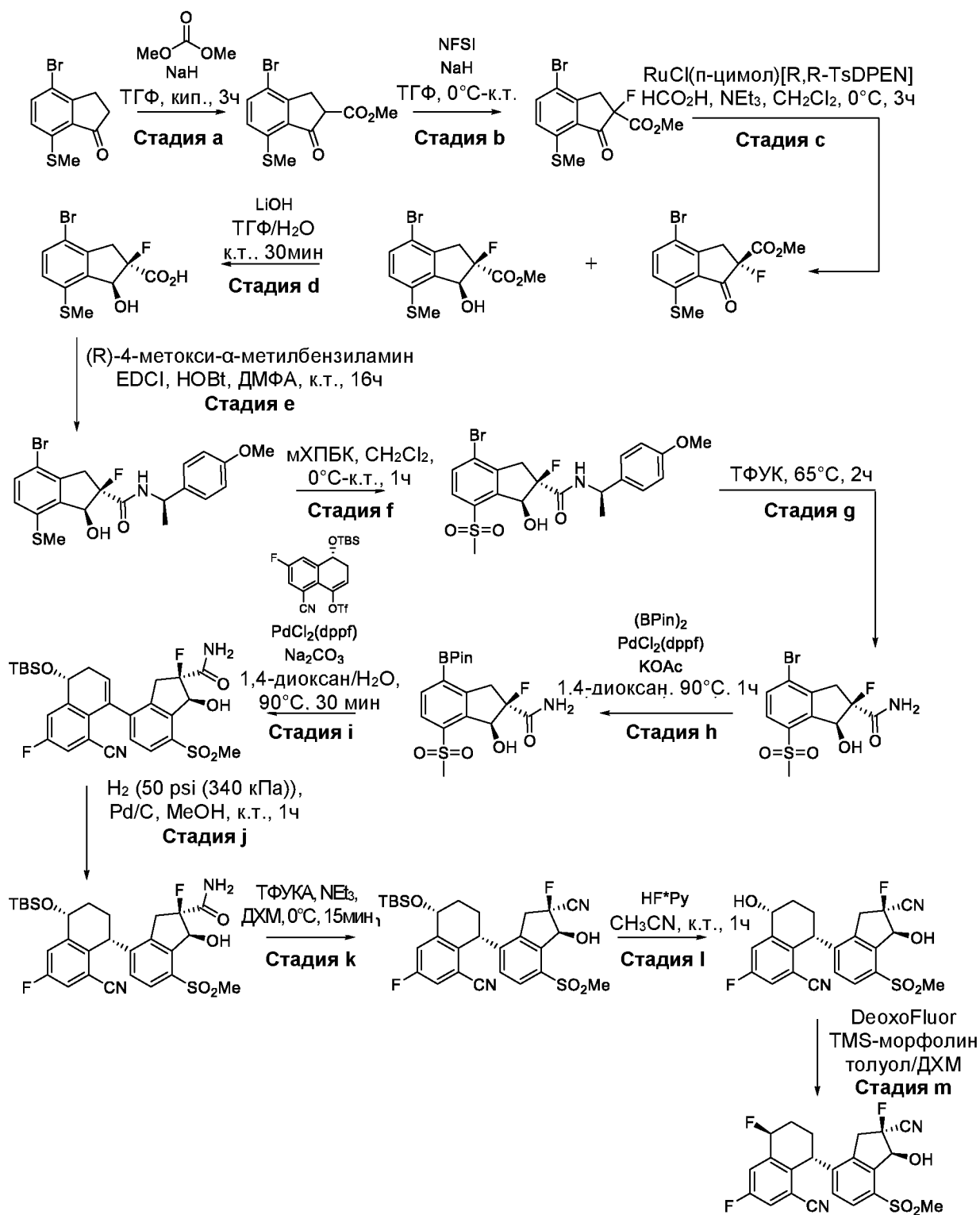
[0583] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,31 (dd, $J = 6,8, 1,1$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,37 (dt, $J = 7,4, 2,3$ Гц, 1H), 7,29 (t, $J = 7,0$ Гц, 1H), 7,20 (d, $J = 7,9$ Гц, 1H), 6,67 – 6,60 (m, 1H), 5,59 (dt, $J = 50,1, 4,0$ Гц, 1H), 4,98 – 4,87 (m, 1H), 4,57 – 4,52 (m, 1H), 3,77 – 3,62 (m, 1H), 3,21 – 3,08 (m, 1H), 2,57 – 2,23 (m, 3H), 2,23 – 2,06 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$, расчет 478,15, эксперимент 478,1.

Пример 246: (5*S*,8*S*)-3,5-дифтор-8-[(6*R*,7*S*)-6-фтор-7-гидрокси-1-(2-метилпиридин-3-ил)-5*H*,6*H*,7*H*-циклопента[с]пиридин-4-ил]-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0584] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 174**. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73 (dd, $J = 5,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,54 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,93 (dd, $J = 7,9, 5,9$ Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 – 7,63 (m, 2H), 5,70 (dt, $J = 49,8, 3,9$ Гц, 1H), 5,36 (d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 5,31 (d, $J = 4,2$ Гц, 0,5H), 5,23 (m, 0,5H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,20 – 1,94 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 1H). ИЭР МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$, расчет 436,16, эксперимент 436,1.

Пример 247: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*S*)-2-циано-2-фтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0585] **Стадия а:** Помещали суспензию NaH (1,4 г, 35,1 ммоль, 60% в минеральном масле) в ТГФ (120 мл) в 250 мл одногорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и обратным холодильником с осушительной трубкой. За один раз добавляли диметилкарбонат (2,0 мл, 23,3 ммоль) и охлаждали смесь до 0°C. Затем за один раз добавляли твердый 4-бром-7-метилсульфанил-2,3-дигидроинден-1-он (3,0 г, 11,7 ммоль). Оставляли реакционную смесь нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 10 минут. Кипятили полученную суспензию при температуре обратной конденсации в течение 3 часов. После того, как анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества, охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и выливали в 1М водный раствор HCl (200 мл). Разбавляли смесь EtOAc (200 мл), отделяли органическую фазу и экстрагировали водный раствор EtOAc (2×70 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент дихлорметан/EtOAc) с получением целевого продукта (3,4 г, 10,8 ммоль, выход 93%) в виде желтого твердого вещества.

[0586] **Стадия b:** Помещали раствор инданона, полученного на стадии а (2,6 г, 8,3 ммоль), в ТГФ (82 мл) в 250 мл одногорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и осушительной трубкой. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и за один раз добавляли NaH (0,35 г, 8,7 ммоль, 60% в минеральном масле). Удаляли охлаждающую баню и перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 30 минут. После завершения растворения NaH охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли NFSI (3,1 г, 9,9 ммоль). Удаляли охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. После полного израсходования исходного вещества, определенного в анализе ТСХ, гасили реакцию насыщенным водным NH₄Cl (70 мл) и разбавляли смесь EtOAc (150 мл) и водой (100 мл). Отделяли органическую фазу и экстрагировали водный слой EtOAc (2×50 мл). Сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого продукта (2,5 г, 7,5 ммоль, выход 92%) в виде желтоватого твердого вещества.

[0587] **Стадия с:** Помещали α -фторинданон, полученный на стадии b (5,1 г, 15,4 ммоль), в дихлорметане (80 мл) в 250 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и осушительной трубкой. Охлаждали раствор до 0°C, затем последовательно добавляли муравьиную кислоту (1,75 мл, 46,2 ммоль), триэтиламин (4,1 мл, 30,8 ммоль) и RuCl(п-цимол)[R,R-TsDPEN] (0,5 г, 0,77 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C и отслеживали прохождение взаимодействия путем ^1H ЯМР каждые 30 минут до достижения 52% конверсии. Затем разбавляли полученный коричневый раствор дихлорметаном (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (100 мл). Отделяли органическую фазу и экстрагировали водный раствор дихлорметаном (2×30 мл). Сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением обогащенного одним из энантиомеров α -фториндан-1-ола (2,7 г, 8,1 ммоль, выход 53%) в виде бесцветного маслянистого вещества и выделенного α -фторинданона (2,1 г, 6,3 ммоль, выход 41%) в виде желтоватого твердого вещества. Определяли энантиомерную чистоту индан-1-ольного продукта (88% э.и.) в анализе ^1H ЯМР после гидролиза и амидного сочетания с энантиомерно чистым (R)-4-метокси- α -метилбензиламином.

[0588] **Стадия d:** В раствор α -фториндан-1-ола, полученного на стадии с (1,0 г, 3,0 ммоль), в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (1,25 г, 30 ммоль) в воде (20 мл) при температуре окружающей среды. Интенсивно перемешивали полученную двухфазную смесь в течение 20 минут. После того, как анализ ТСХ показывал полное израсходование исходного вещества, медленно подкисляли смесь 1М водной HCl до pH = 3. Разбавляли полученную смесь EtOAc (40 мл) и отделяли органический слой. Дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (20 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Использовали неочищенный продукт на стадии e без дополнительной очистки.

[0589] **Стадия e:** Растворяли β -гидроксикислоту, полученную на стадии d (3,0 ммоль), в ДМФА (15 мл) и последовательно добавляли (R)-4-метокси- α -метилбензиламин (0,68 мл, 4,5 ммоль), гидрат 1-гидроксibenзотриазола (0,86 г, 4,5 ммоль, содержит 20 масс.% воды)

и гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (0,86 г, 4,5 ммоль). После 24-часового перемешивания при комнатной температуре разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали неочищенный продукт EtOAc (3×40 мл). Тщательно промывали объединенные органические экстракты водой (3×70 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением соответствующего амида (1,1 г, 2,4 ммоль, выход 81%) в качестве отдельного диастереомера в виде белой пены.

[0590] Стадия f: Растворяли амид, полученный на стадии e (1,7 г, 3,7 ммоль), в дихлорметане (37 мл) и за один раз добавляли м-ХПБК (2,2 г, 9,4 ммоль, содержит 25 масс.% воды). Перемешивали полученный раствор при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Разбавляли полученную смесь дихлорметаном (50 мл) и последовательно промывали 2М водным NaOH (2×30 мл) и соевым раствором (90 мл). Сушили органический экстракт над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Использовали неочищенный сульфон-содержащий продукт на стадии g без очистки.

[0591] Стадия g: Растворяли неочищенное вещество, полученное на стадии f, в 35 мл трифторуксусной кислоты. Перемешивали полученный раствор при 65°C в течение 2 часов. Разбавляли ярко-красный раствор водой (300 мл). Удаляли полученный осадок путем фильтрования, промывали МТБЭ и сушили на фильтре в течение 2 часов с получением целевого первичного амида в виде белого твердого вещества (1,08 г, 3,1 ммоль, выход 84% за две стадии).

[0592] Стадия h: Объединяли первичный амидный продукт, полученный на предыдущей стадии (0,4 г, 1,1 ммоль), с B₂Pin₂ (0,35 г, 1,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (83,0 г, 0,11 ммоль) и ацетатом калия (0,2 г, 2,2 ммоль) в диоксане (6 мл) в 40 мл пробирке с завинчивающейся крышкой, оборудованной вкладышем магнитной мешалки. Дегазировали смесь в вакууме, повторно наполняли азотом и нагревали до 100°C в течение 1,5 часа. После того, как анализ ¹H ЯМР отобранной аликвоты показывал полное израсходование исходного вещества, оставляли реакционную смесь охлаждаться до температуры окружающей среды и концентрировали досуха при пониженном давлении. Разделяли остаток в EtOAc (70 мл) и воде (40 мл). Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водную фазу

EtOAc (2×20 мл). Сушили объединенные органические экстракты над Na₂SO₄ и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного пинаколборонового эфира, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

- [0593] Стадия i:** Помещали раствор неочищенного пинаколового эфира бороновой кислоты (1,1 ммоль), полученного на предыдущей стадии, и (4R)-4-[трет-бутил(диметил)-силил]окси-8-циано-6-фтор-3,4-дигидронафталин-1-ил]-трифторметансульфоната (0,51 г, 1,1 ммоль) в диоксане (6 мл) в 40 мл пробирку с завинчивающейся крышкой, оборудованную вкладышем магнитной мешалки. Затем последовательно добавляли Pd(dppf)Cl₂ (83 мг, 0,11 ммоль) и водный карбонат натрия (2М раствор, 1,2 мл, 2,3 ммоль). Дегазировали смесь в вакууме, повторно наполняли азотом и нагревали до 100°C в течение 0,5 часа. После завершения взаимодействия удаляли диоксан при пониженном давлении. Разделяли остаток в EtOAc (70 мл) и воде (50 мл). Отделяли органический слой и дополнительно экстрагировали водную фазу EtOAc (2×15 мл). Промывали объединенные органические экстракты солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого алкена (0,65 г, 1,1 ммоль, выход 100% за две стадии) в виде коричневатой пены.

- [0594] Стадия j:** Растворяли алкен, полученный на стадии i (0,65 г, 1,1 ммоль), в сухом метаноле (15 мл) и добавляли к палладию на углеродной подложке (0,25 г, 10% Pd по массе) в атмосфере азота. Помещали реакционную смесь в атмосферу водорода при 50 psi (340 кПа) и перемешивали на встряхивателе Парра в течение 1 часа. Справляли избыток водорода и барботировали смесь азотом для удаления остаточного газообразного водорода. Анализ ТСХ указывал на неполное прохождение взаимодействия. Добавляли еще 0,25 г палладия на углеродной подложке и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода при 50 psi (340 кПа) еще час. Фильтровали полученную суспензию через подложку с целитом и концентрировали фильтрат досуха при пониженном давлении. Очищали неочищенный остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого производного тетралина (0,5 г, 0,9 ммоль, выход 77%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

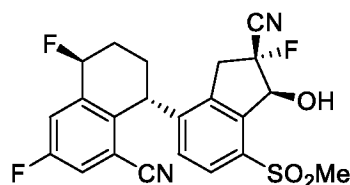
[0595] **Стадия k:** Помещали смесь тетралина, полученного на предыдущей стадии (0,5 г, 0,9 ммоль), и триэтиламина (0,6 мл, 4,4 ммоль) в дихлорметане (9 мл) в 100 мл одnogорлую круглодонную колбу, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и осушительной трубкой. Охлаждали смесь до 0°C и по каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (0,4 мл, 2,6 ммоль) в течение 5 минут. Перемешивали полученный желтый раствор при 0°C в течение 10 минут, разбавляли дихлорметаном (40 мл) и последовательно промывали водой (50 мл) и насыщенным водным NaHCO₃ (50 мл). Отделяли органическую фазу, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого α-фторнитрильного производного (0,27 г, 0,5 ммоль, выход 55%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[0596] **Стадия l:** Растворяли α-фторнитрил, полученный на стадии k (100,0 мг, 0,18 ммоль), в ацетонитриле (2 мл) и за один раз добавляли HF·Py (0,2 мл, HF - 70%, пиридин - 30%) при температуре окружающей среды. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, разбавляли EtOAc (30 мл) и осторожно промывали насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл). Промывали органический экстракт солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент гексаны/EtOAc) с получением целевого производного гидрокситетралина (73,0 мг, 0,16 ммоль, выход 92%) в виде белого порошка.

[0597] **Стадия m:** Помещали раствор Deохо-Fluог (106 мкл, 0,57 ммоль) в толуоле (3,3 мл) в 40 мл пробирку с завинчивающейся крышкой, оборудованную вкладышем магнитной мешалки и присоединенную к баллону с азотом. Охлаждали раствор до 0°C, затем по каплям добавляли TMS-морфолин (103 мкл, 0,58 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 5 минут, затем оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Охлаждали полученный мутный раствор до 0°C и по каплям добавляли раствор 1,2,3,4-тетрагидро-1-нафтола, полученного на стадии l (73,0 мг, 0,16 ммоль), в дихлорметане (1 мл) в течение 1 минуты. Перемешивали полученную смесь в течение 5 минут, сразу разбавляли дихлорметаном (20 мл) и гасили реакцию насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл). Отделяли органическую

фазу, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. Разделяли сухой остаток путем колоночной хроматографии (SiO₂, градиент дихлорметан/EtOAc) с получением продукта, который дополнительно очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18, градиент вода с 1% ТФУК/CH₃CN, 20 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 0,06 ммоль, выход 36%, отдельный эпимер) в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,2, 2,7, 1,3 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,5, 2,8, 1,7 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,80 (dd, J = 15,3, 5,0 Гц, 1H), 5,60 (dt, J = 49,8, 3,6 Гц, 1H), 4,60 – 4,48 (m, 1H), 4,08 (ddd, J = 31,8, 17,4, 1,0 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 21,2, 17,4 Гц, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,60 – 2,42 (m, 1H), 2,29 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 1,87 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -110,39 (t, J = 7,8 Гц), -151,11 (ddd, J = 31,8, 21,3, 15,5 Гц), -157,85. ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₂H₁₇F₃N₂SO₃Na, расчет 469,1, эксперимент 469,1.

Пример 248: (5*S*,8*R*)-8-[(1*S*,2*R*)-2-циано-2-фтор-1-гидрокси-7-метилсульфонил-1,3-дигидроинден-4-ил]-3,5-дифтор-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-карбонитрил



[0598] Получали указанное в заголовке соединение аналогично **примеру 247**. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,53 (ddd, J = 8,3, 2,8, 1,4 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,5, 2,7, 1,7 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,93 (ddd, J = 11,9, 6,1, 0,6 Гц, 1H), 5,58 (dt, J = 49,8, 3,5 Гц, 1H), 4,69 – 4,51 (m, 1H), 4,07 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 3,96 (dd, J = 18,4, 17,3 Гц, 1H), 3,58 (dd, J = 21,7, 16,9 Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,65 – 2,40 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,79 (m, 1H), 1,74 – 1,62 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -110,4 (t, J = 8,7 Гц), -157,3 (m), -170,6 (m). ИЭР МС [M+Na]⁺ для C₂₂H₁₇F₃N₂SO₃Na, расчет 469,1, эксперимент 469,1.

Способы анализа:

[0599] ЖХ: Agilent серии 1100; масс-спектрометр: Agilent G6120BA, одноквадрупольный

[0600] Способ ЖХ-МС: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, $4,6 \times 100$ мм, 3,5 мкм, 35°C, расход 1,5 мл/мин, градиент в течение 2,5 мин от 0% до 100% В, промывание в течение 0,5 мин при 100% В; А = 0,1% муравьиной кислоты / 5% ацетонитрила / 94,9% воды; В = 0,1% муравьиной кислоты / 5% воды / 94,9% ацетонитрила

5 [0601] Колонка для флэш-хроматографии: ISCO Rf+

[0602] Обращенно-фазовая ВЭЖХ: ISCO-EZ или Agilent 1260; колонка: Kinetex 5 мкм EVO C18 100 Å; $250 \times 21,2$ мм (Phenomenex)

Биологические примеры

Получение клеточной линии, экспрессирующей люциферазу 786-0 HIF-2α:

- 10 [0603] Получали стабильные клеточные линии путем трансдукции клеток 786-О (ATCC, CRL-1932) лентивирусом Signal Lenti HIF Luc Reporter (CLS-007L, Qiagen) согласно руководству производителя. Вкратце, трансдуцировали $0,3 \times 10^6$ клеток 786-0 лентивирусом при множественности заражения (MOI) 25 в течение 24 часов. После трансдукции к клеткам добавляли свежую питательную среду RPMI 1640 (кат.№ 11875085, Thermo Fisher),
15 дополненную 10% ЭБС (кат.№ A3160502, Gibco), 2 мМ GlutaMax (кат.№ 35050-061, Invitrogen) и 100 единицами пенициллина и 100 мкл стрептомицина/мл (кат.№ 15070063, Thermo Fisher), еще на 24 часа. Проводили селекцию антибиотиком в клеточной среде, содержащей 4 мкг/мл пурамицина. После 7-дневной селекции антибиотиком выращивали стабильные объединенные группы выживших клеток и использовали в исследовании
20 репортерного гена люциферазы.

Исследование репортерного гена люциферазы HIF-2α:

- [0604] В первый день высевали 20 мкл клеток HIF-Luc-786-0 в OptiMem (кат.№ 31985088, Thermo Fisher) в каждую лунку 384-луночного белого планшета с непрозрачным дном лунок (Corning 3570) и инкубировали при 37°C в присутствии 5% CO₂. К клеткам
25 добавляли по двадцать микролитров 2X исследуемых соединений в OptiMem после 4-часовой инкубации. Конечные условия исследования включали 20000 клеток на лунку в 1% ДМСО, при этом концентрации исследуемого соединения составляли от 50 мкМ до 0 мкМ.

После 20-часовой инкубации при 37°C в присутствии 5% CO₂ определяли активность люциферазы при помощи реагента ONE-Glo Luciferase Assay Reagent (E6110, Promega) согласно рекомендованной производителем процедуре. Вкратце, добавляли по 40 мкл реагента ONE-Glo Luciferase в каждую лунку и измеряли сигнал люциферазы при помощи многоканального анализатора Envision 2102. Вычисляли активность в каждой исследуемой лунке в процентах от максимальной на основании сигналов в лунках с ДМСО (максимальная активность) и в контрольных лунках без клеток (активность на исходном уровне). Определяли значения IC₅₀ исследуемых соединений по кривым зависимости ответа от дозы соединения путем подстановки в стандартное четырехпараметрическое уравнение.

Исследование связывания в сцинтилляционном анализе сближения (SPA) HIF-2α:

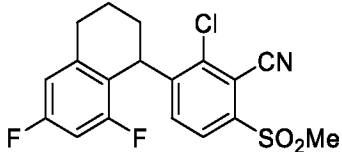
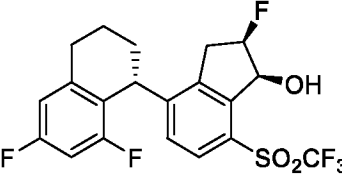
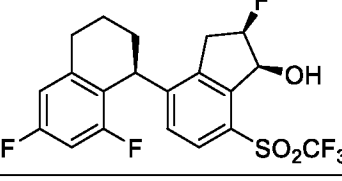
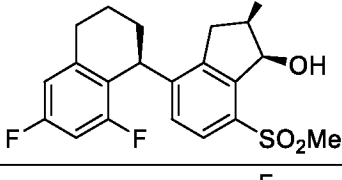
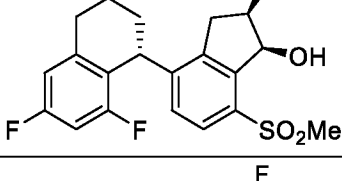
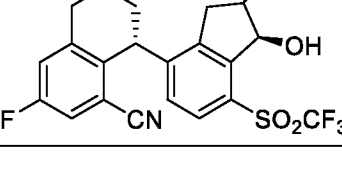
[0605] Получали меченное тритием соединение N-(3-хлорфенил)-4-нитро-2,1,3-бензоксадиазол-5-амин в American Radiolabeled Chemicals Inc. и гранулы хелата меди PVT для SPA в PerkinElmer (кат.№ RPNQ0095). Меченный гистидином белок HIF-2α содержащий домен PAS-B (240-350), получали и очищали в лаборатории.

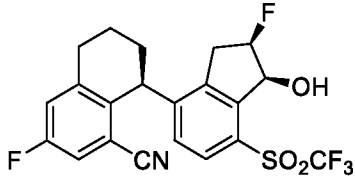
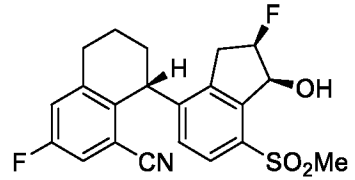
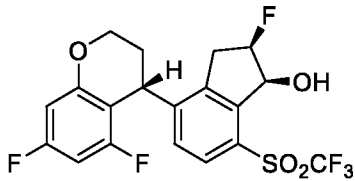
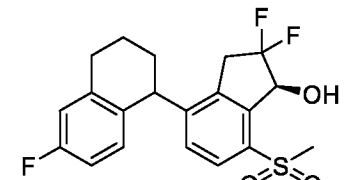
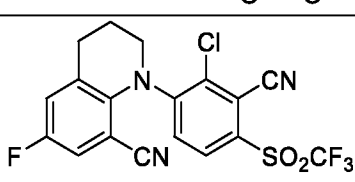
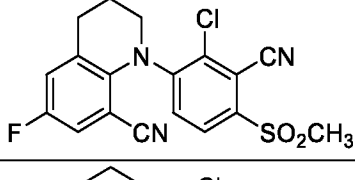
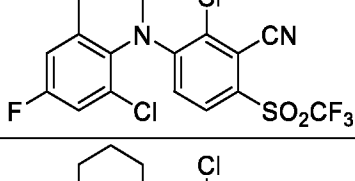
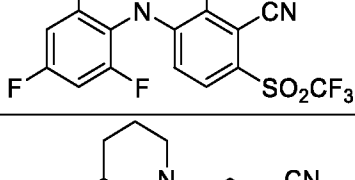
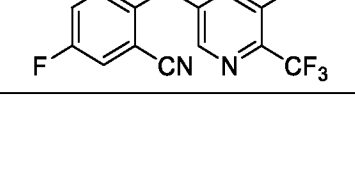
[0606] Помещали соединения, растворенные в ДМСО, в белый 384-луночный полистирольный планшет с плоскими прозрачными лунками с несвязывающим покрытием (Greiner Bio-One, кат.№ 781903) при помощи дозатора HP D300. В лунки с соединением добавляли по десять микролитров меченого HIS белка HIF-2α в буфере (25 mM Tris-HCl, pH 7,4, 150 mM NaCl, 0,15% БСА и 0,001% Tween 20) и оставляли для инкубации на 1 час при комнатной температуре. В лунки добавляли по десять микролитров смеси гранул SPA и инкубировали еще 45 минут, после чего добавляли 10 мкл раствора метки ³H. Конечные условия исследования включали 50 нМ белка HIF-2α, 25 нМ радиоактивной метки и 3 мкл гранул на лунку совместно с соединениями в 2% ДМСО. Анализировали планшет при помощи анализатора микропланшетов MicroBeta (PerkinElmer), определяя сигнал люминесценции. Определяли значения IC₅₀ исследуемых соединений по кривым зависимости ответа от дозы соединения путем подстановки в стандартное четырехпараметрическое уравнение, которые указаны в таблице 1, таблице 2 и таблице 3.

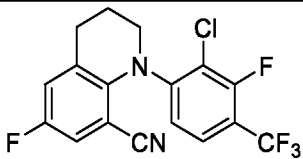
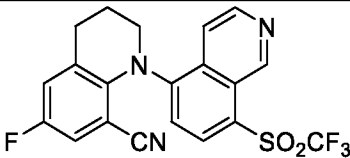
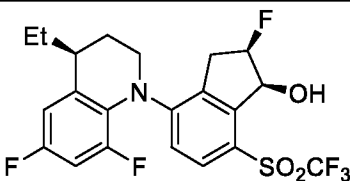
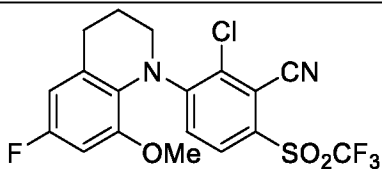
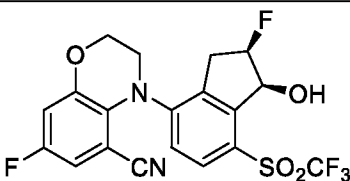
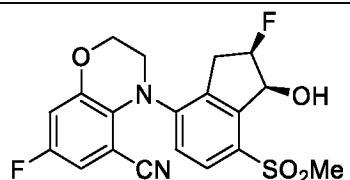
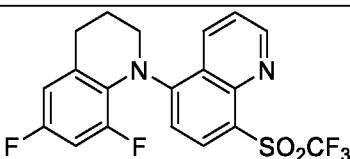
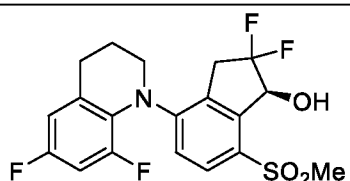
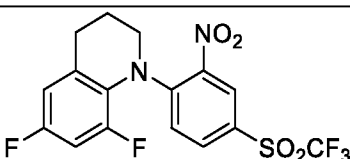
Таблица 1

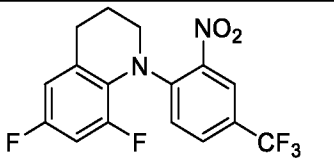
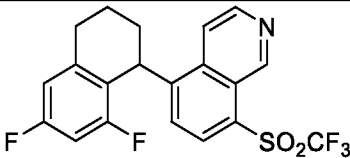
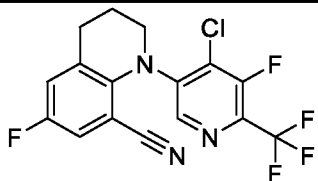
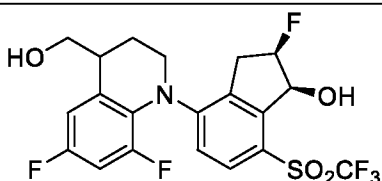
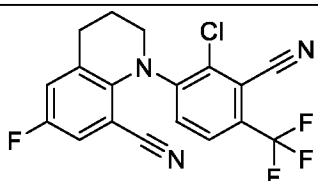
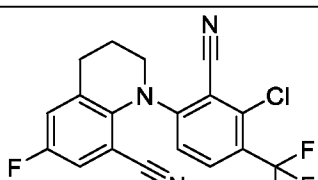
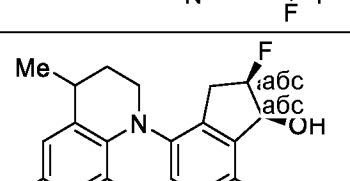
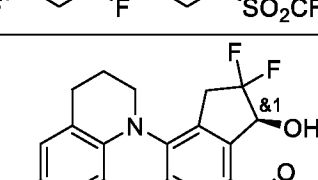
Активность отдельных соединений

Менее 100 нМ (+++), от 100 нМ до 1 мкМ (++), более 1 мкМ (+)

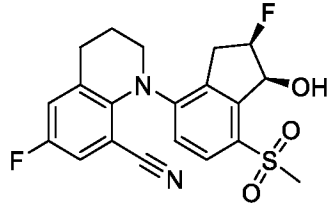
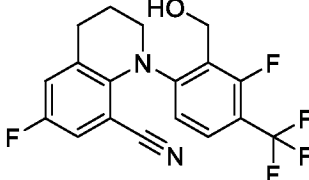
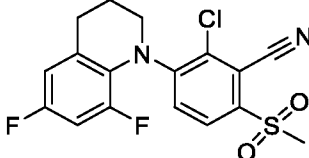
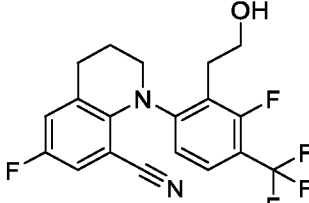
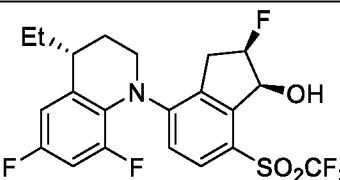
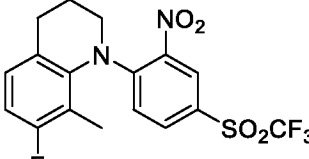
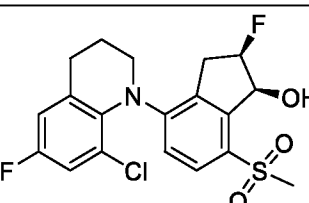
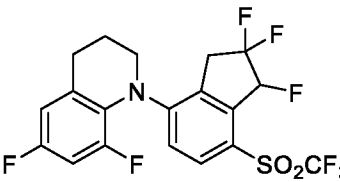
№ примера	Структура	Сцинтилляционный анализ сближения HIF-2α	Исследование репортера люциферазы HIF-2α
1		++	+
2a		+++	+++
2b		++	++
3		+	+
4		+++	++
5		+++	+++

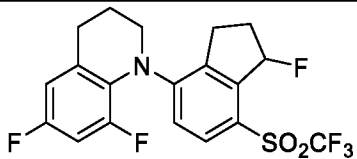
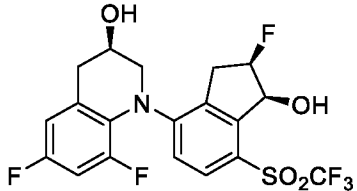
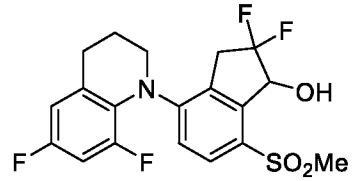
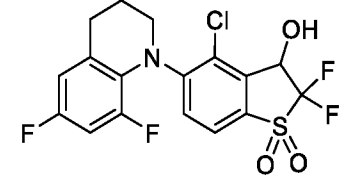
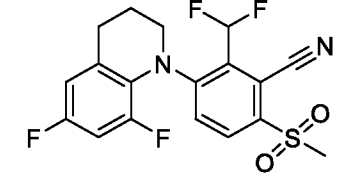
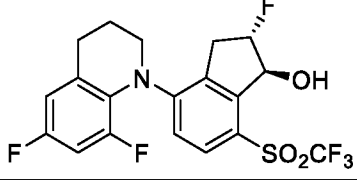
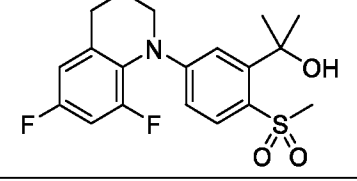
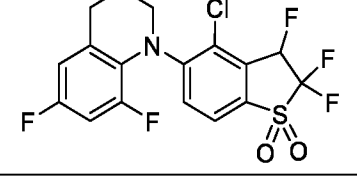
6		+	+
7		+++	+++
8		++	++
9		++	++
10		+++	+++
11		++	++
12		++	+
13		++	+
14		++	++

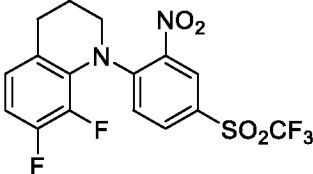
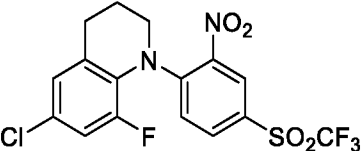
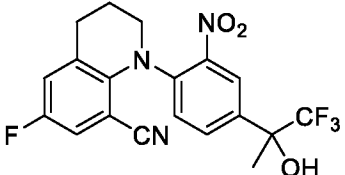
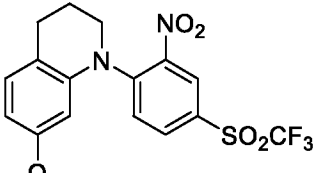
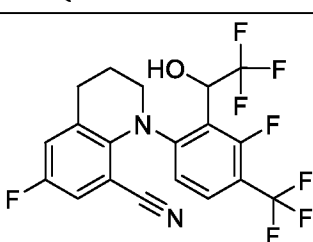
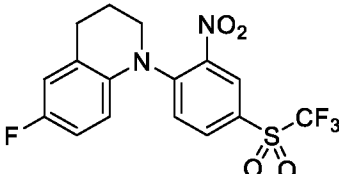
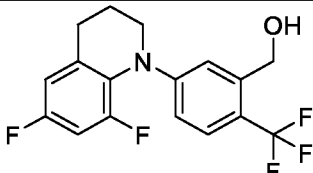
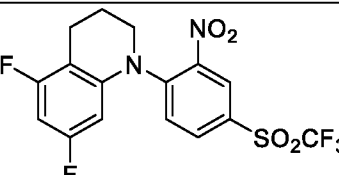
15		++	++
16		++	++
17		++	++
18		+	+
19		++	++
20		+	+
21		+	+
22		++	+
23		+	+

24		+	+
25		+	+
26		++	++
27		++	++
28		++	++
29		++	++
30		++	++
31		++	++

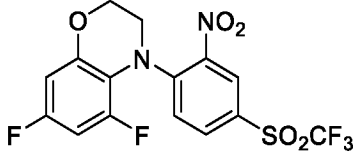
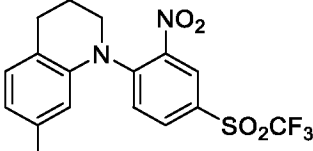
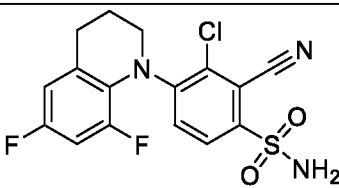
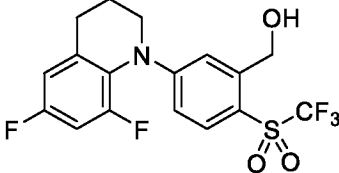
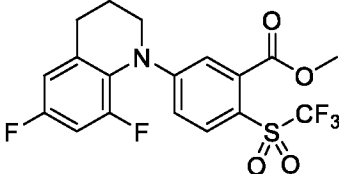
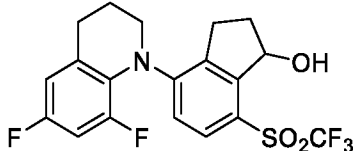
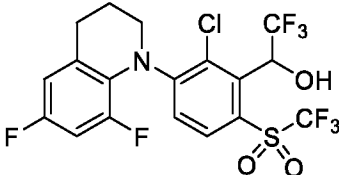
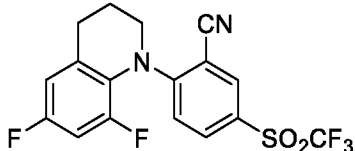
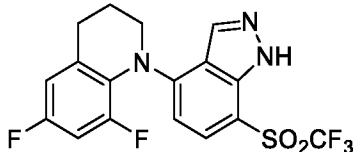
32		++	++
33		++	++
34		+	++
35		+	++
36		++	++
37		++	++
38		++	++
39		+++	+
40		++	+

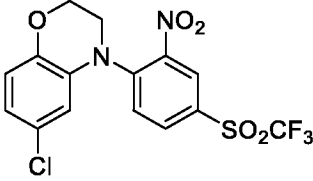
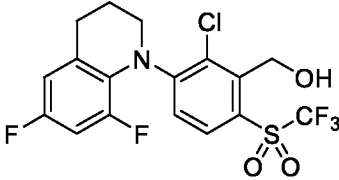
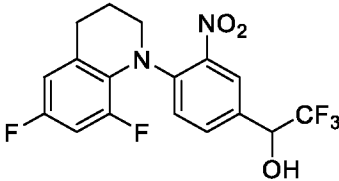
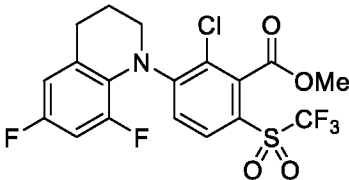
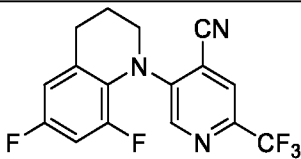
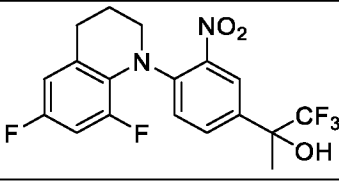
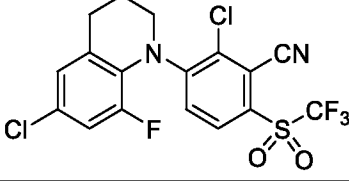
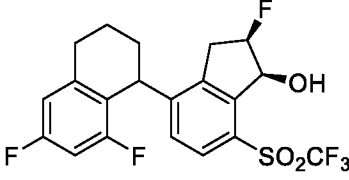
41		++	+
42		++	+
43		++	+
44		+	+
45		++	+
46		+	+
47		++	+
48		++	+

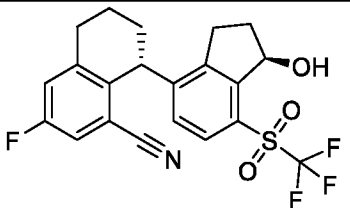
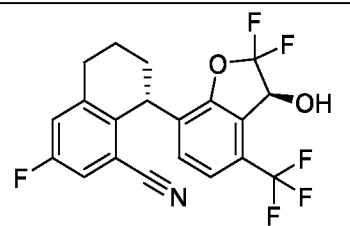
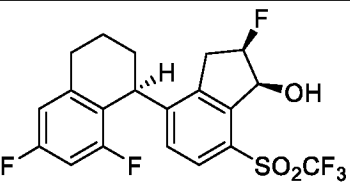
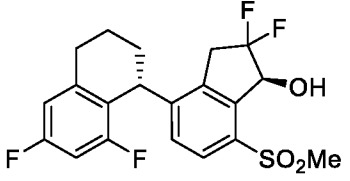
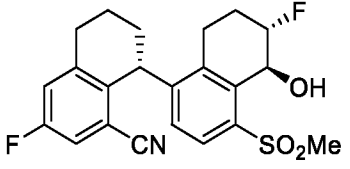
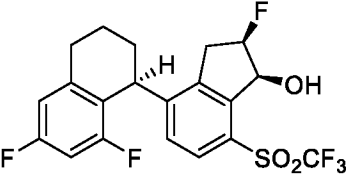
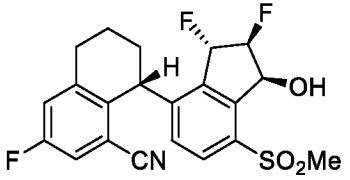
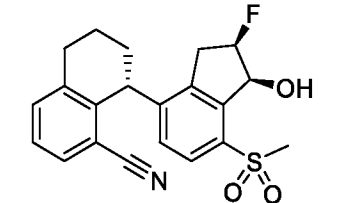
49		++	+
50		+	+
51		+	+
52		++	+
53		+	+
54		+	+
55		+	+
56		++	+

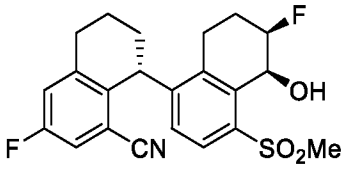
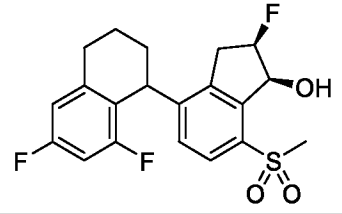
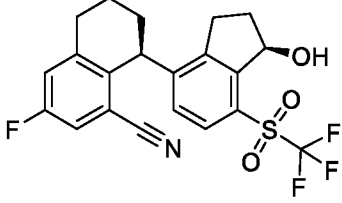
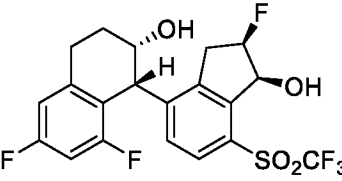
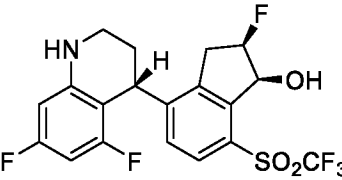
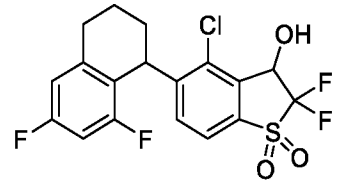
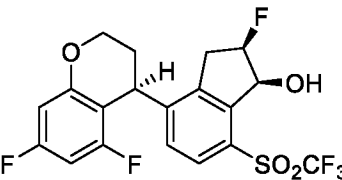
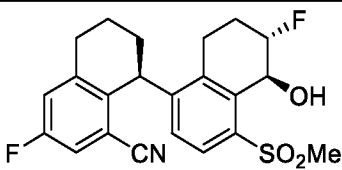
57		+	+
58		+	+
59		+	+
60		+	+
61		+	+
62		+	+
63		+	+
64		+	+

65		+	+
66		+	+
67		H.O.	+
68		+	+
69		++	+
70		+	+
71		+	+
72		+	+

73		+	+
74		+	+
75		+	+
76		+	+
77		+	+
78		+	+
79		+	+
80		+	+
81		+	+

82		H.O.	+
83		+	+
84		+	+
85		+	+
86		+	+
87		+	+
88		+	+
89		+++	+++

90		+++	+++
91		+++	+++
92		++	++
93		+++	++
94		++	++
95		++	++
96		++	++
97		++	++

98		++	++
99		++	++
100		++	++
101		++	+
102		+	+
103		+	+
104		+	+
105		+	+

106		+	+
107		+	+
108		+	+
109		+	+
110		+	+
111		+	+
112		+	+
113		+	+

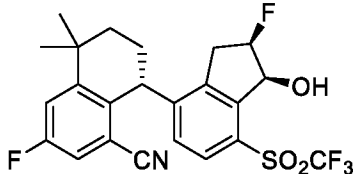
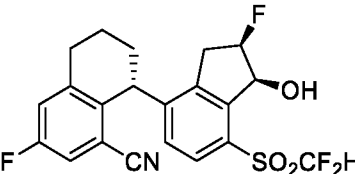
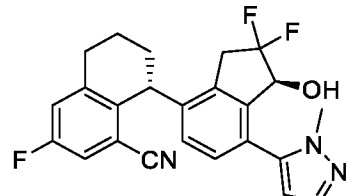
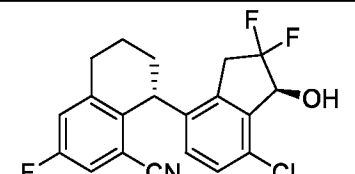
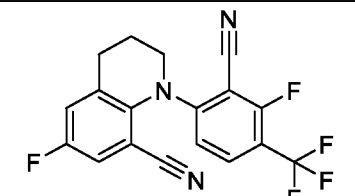
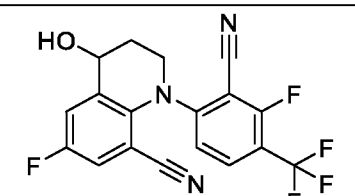
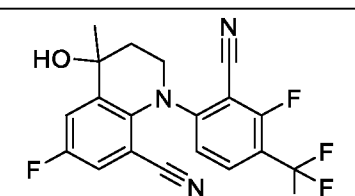
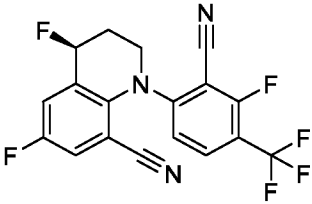
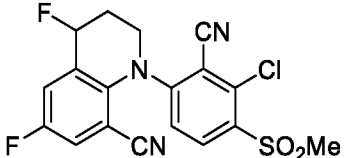
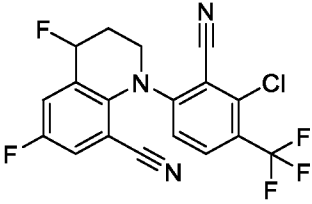
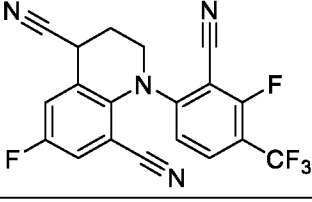
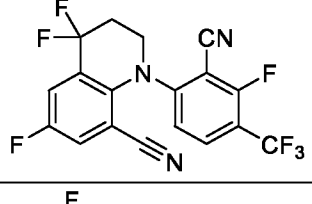
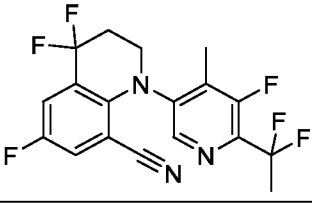
114		+++	+++
115		+++	+++
116		+++	+++
117		++	++
118		++	++
119		+	++
120		++	++

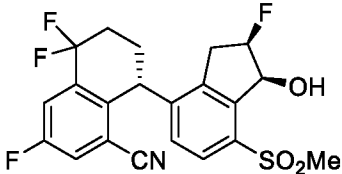
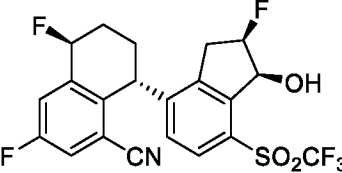
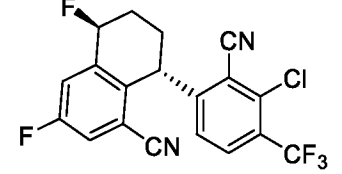
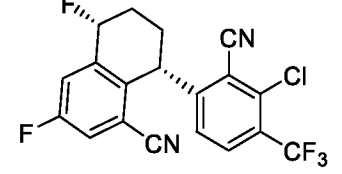
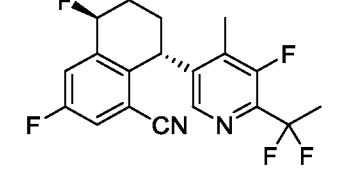
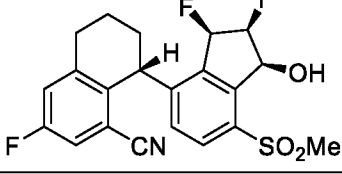
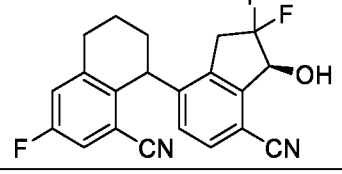
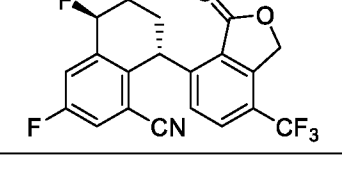
Таблица 2

Активность отдельных соединений

Менее 100 нМ (+++), от 100 нМ до 1 мкМ (++), более 1 мкМ (+)

№ примера	Структура	Исследование репортера люциферазы HIF-2 α	Сцинтилляционный анализ сближения HIF-2 α
121		+++	+++
122		+++	+++
123		+++	+++
124		+++	+++
125		+++	+++
126		+++	+++

127		+++	+++
128		+++	+++
129		+++	+++
130		+++	+++
131		+++	+++
132		+++	+++
133		+++	+++
134		+++	+++

135		+++	+++
136		+++	+++
137		+++	+++
138		++	+
139		+++	+++
140		+++	+++
141		+++	+++
142		+++	+++

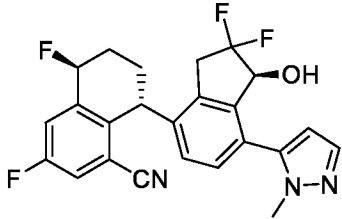
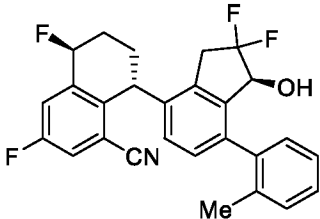
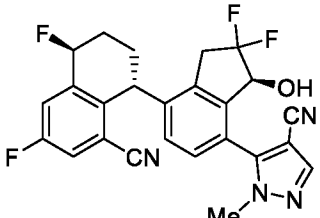
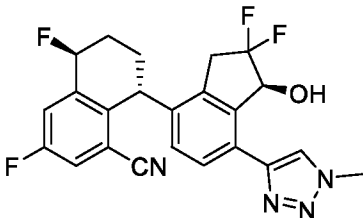
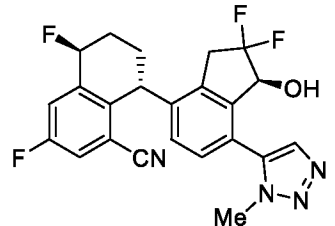
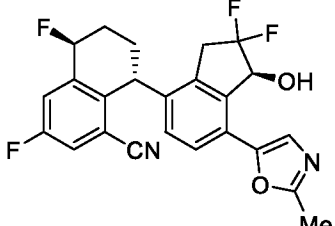
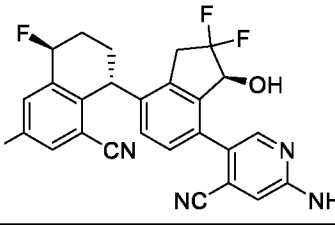
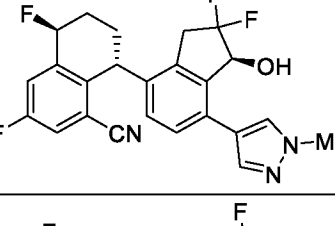
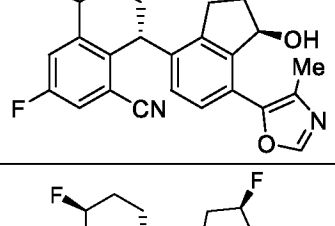
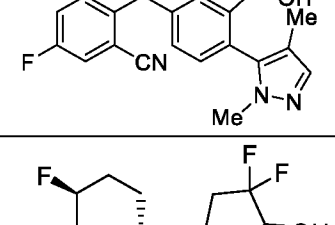
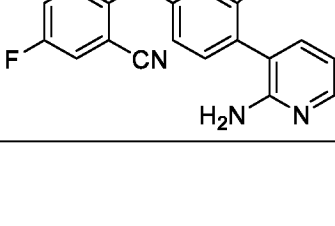
143		+++	+++
-----	---	-----	-----

Таблица 3

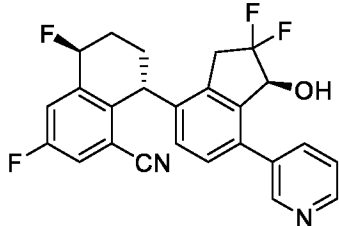
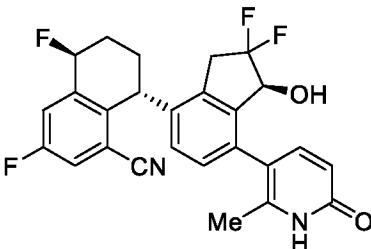
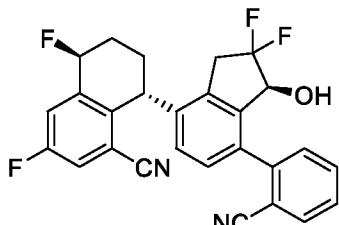
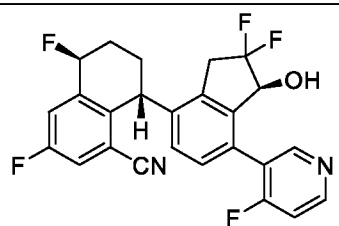
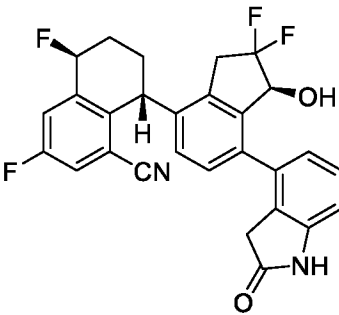
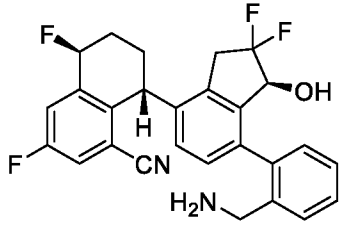
Активность отдельных соединений

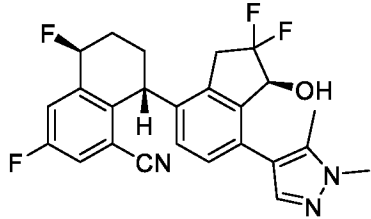
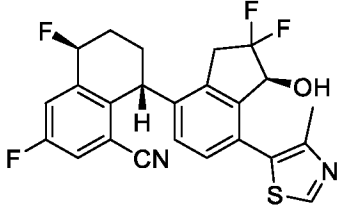
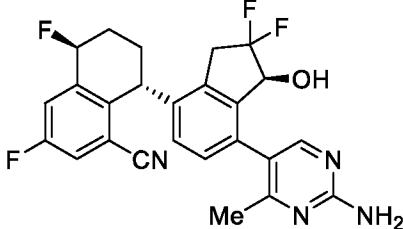
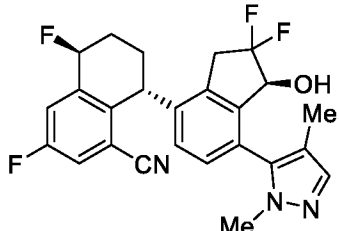
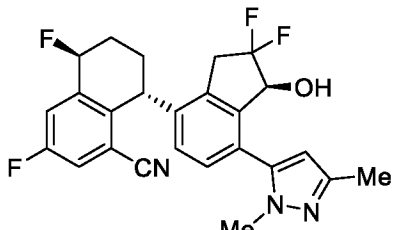
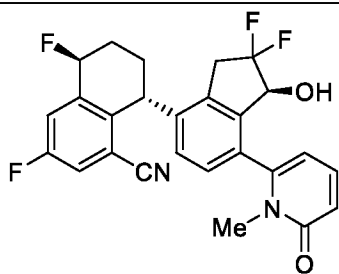
Менее 100 нМ (+++), от 100 нМ до 1 мкМ (++), более 1 мкМ (+)

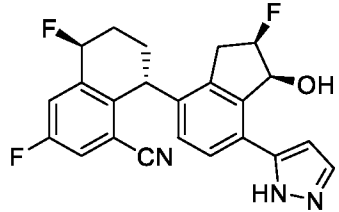
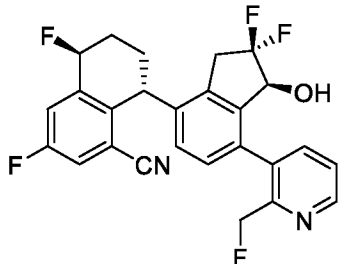
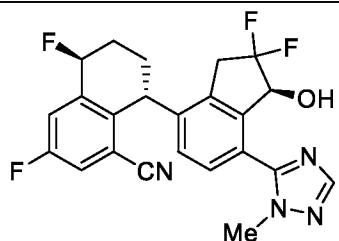
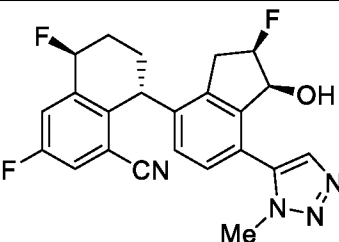
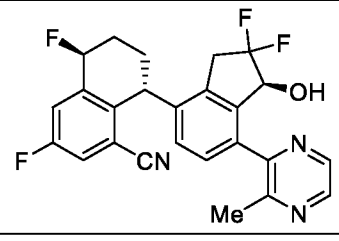
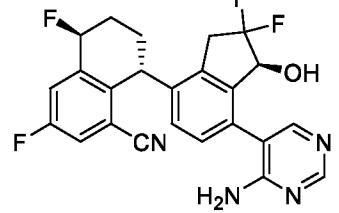
№ примера	Структура	Исследование репортера люциферазы HIF-2 α	Сцинтилляционный анализ сближения HIF-2 α
144		+++	-
145		+++	+++
146		+++	-

147		+++	+++
148		++	-
149		+++	-
150		++	-
151		+++	-
152		+++	+++
153		+++	+++

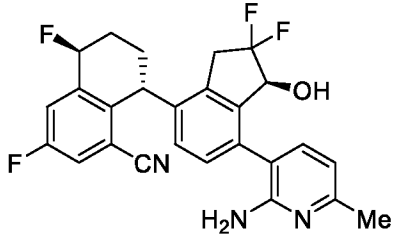
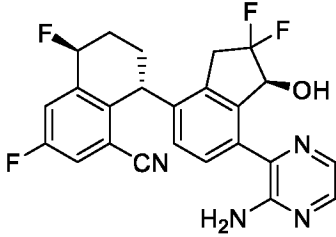
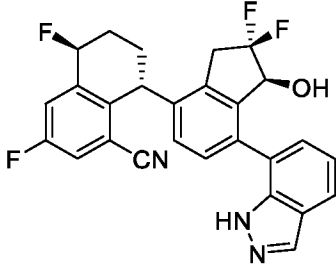
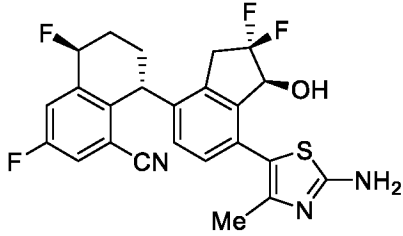
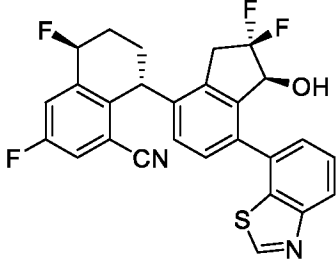
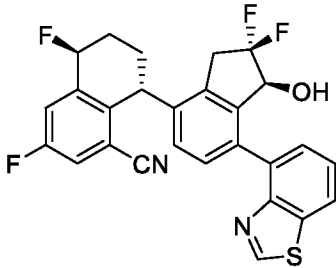
154		+++	+++
155		+++	-
156		++	-
157		+++	+++-
158		+++	-
159		+++	+++

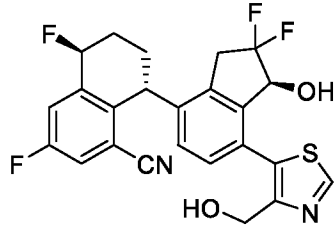
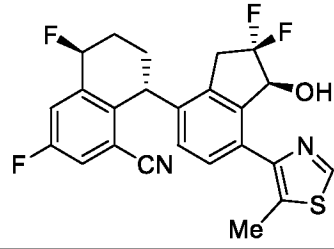
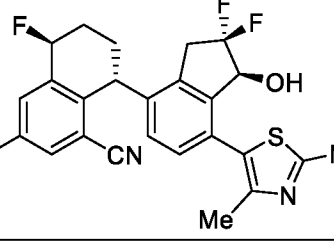
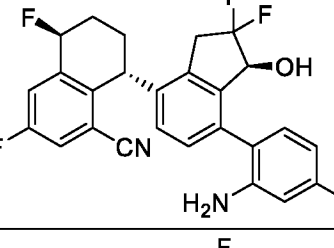
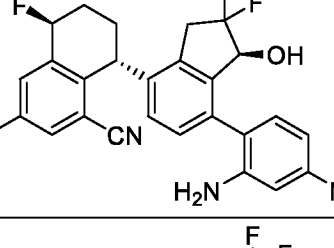
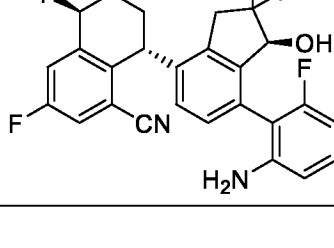
160		+++	-
161		++	-
162		+++	+++
163		+++	-
164		++	-
165		++	-

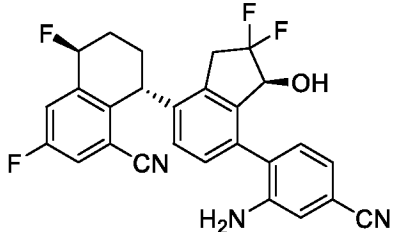
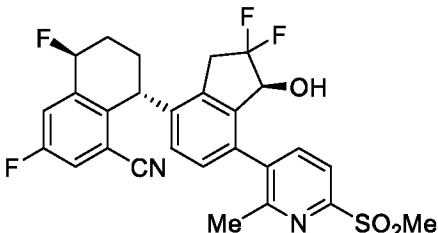
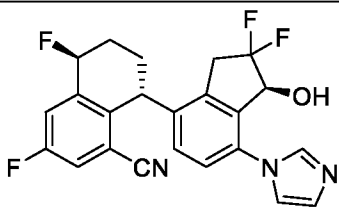
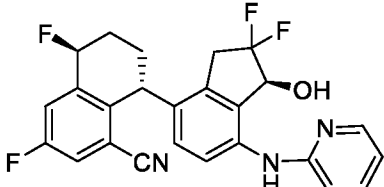
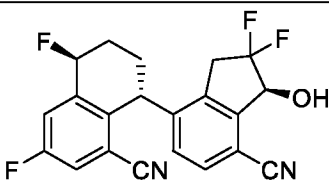
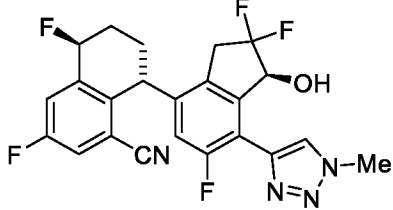
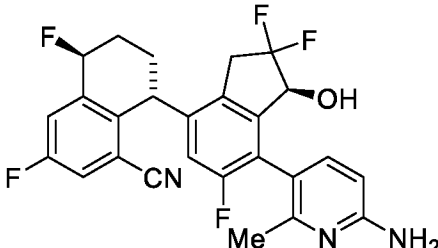
166		+++	+++
167		+++	+++
168		+++	-
169		+++	-
170		+++	-
171		+++	-

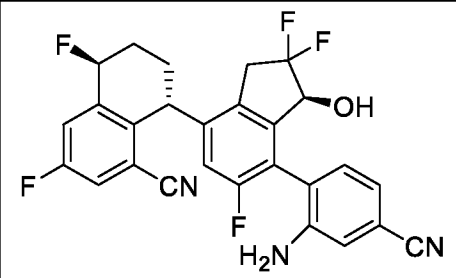
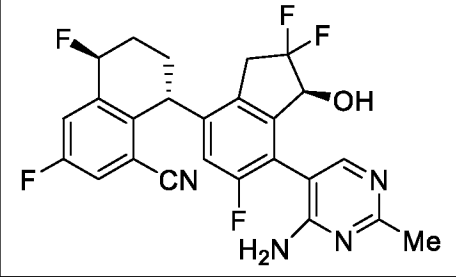
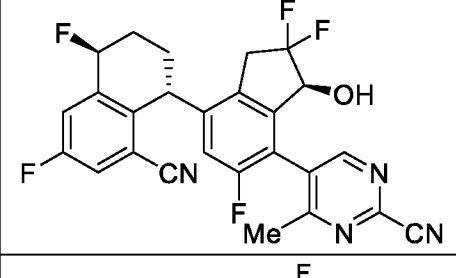
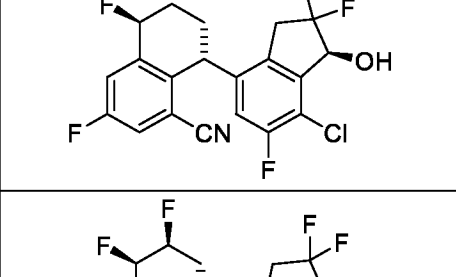
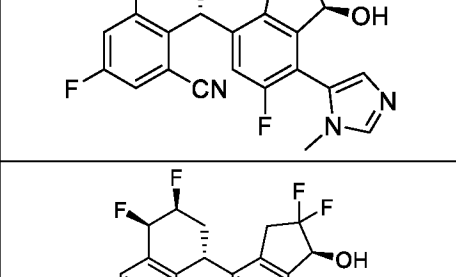
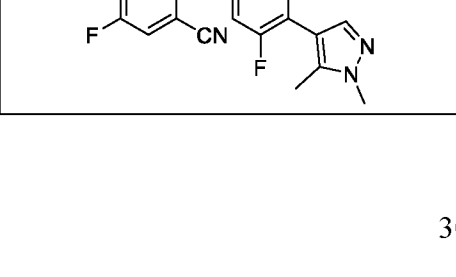
172		+	-
173		+++	+++
174		+++	+++
175		+++	-
176		+++	-
177		+++	-

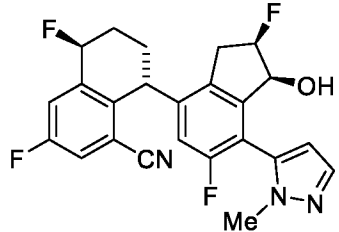
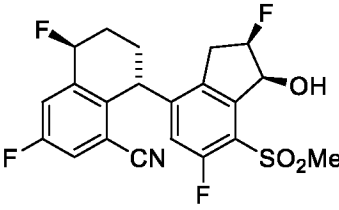
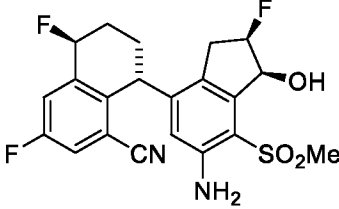
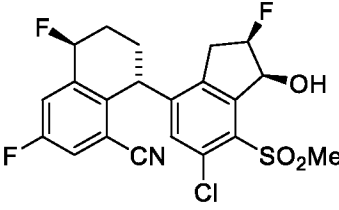
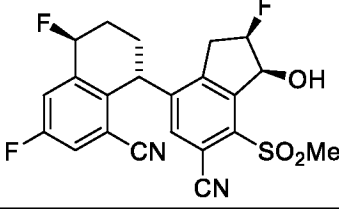
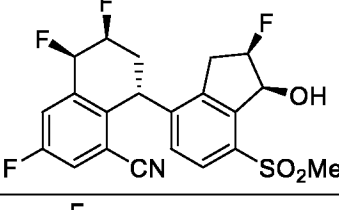
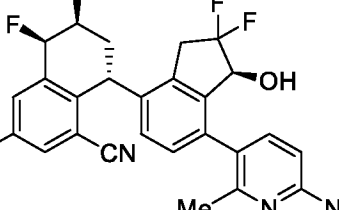
178		++	-
179		+++	-
180		+++	-
181		++	-
182		++	-
183		++	-
184		+++	-

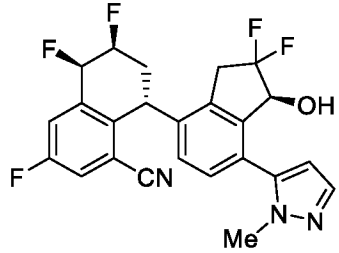
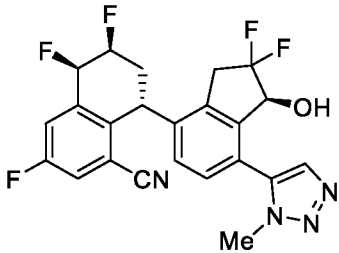
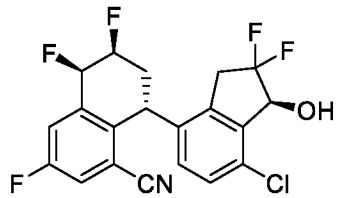
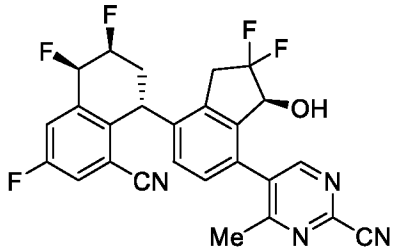
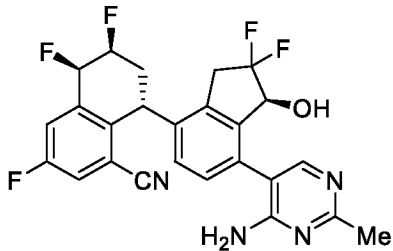
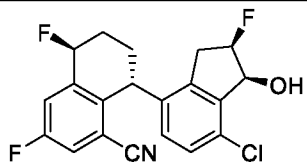
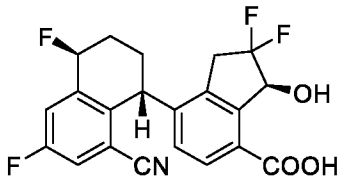
185		+++	-
186		+++	-
187		+++	-
188		++	-
189		+++	-
190		++	-

191		+++	-
192		+++	-
193		+++	-
194		+++	-
195		+++	-
196		+++	-

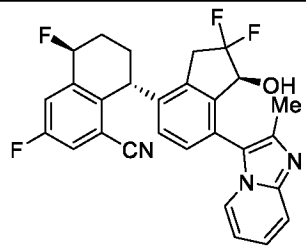
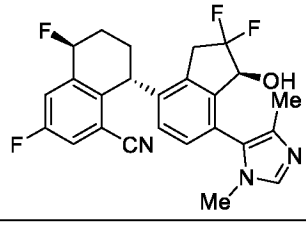
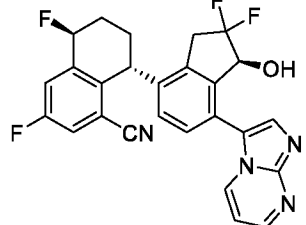
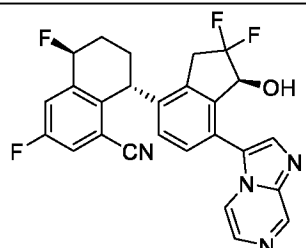
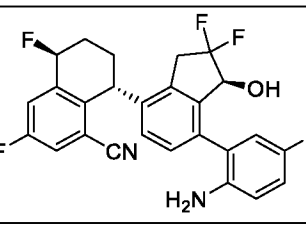
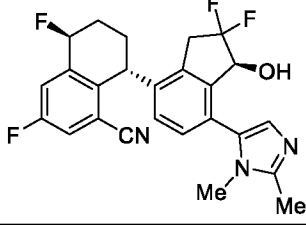
197		+++	-
198		++	-
199		+++	-
200		++	-
201		+++	-
202		+++	-
203		+++	-

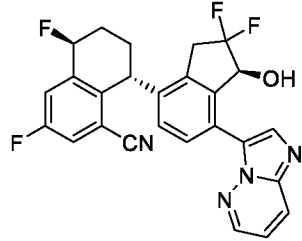
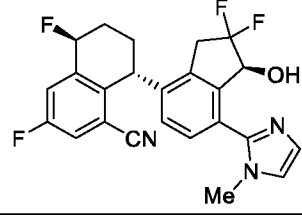
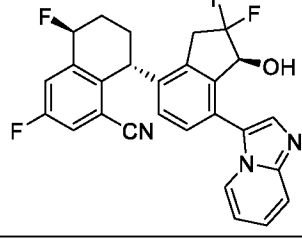
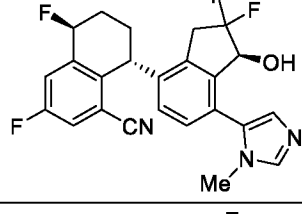
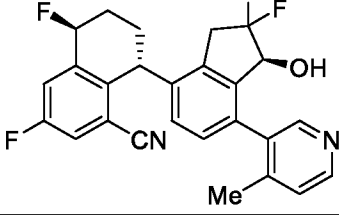
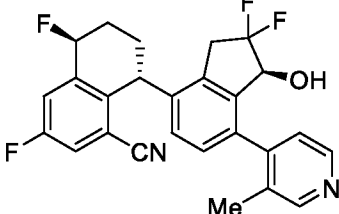
204		+++	-
205		+++	-
206		+++	-
207		+++	-
208		+++	-
209		+++	-

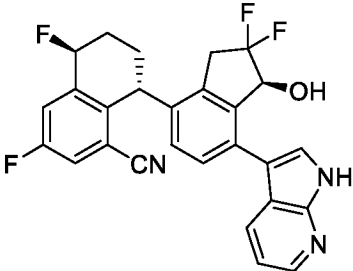
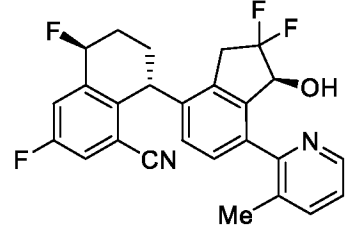
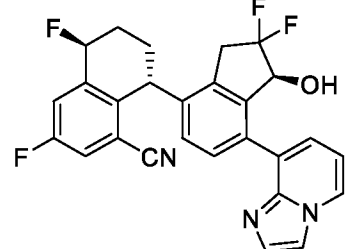
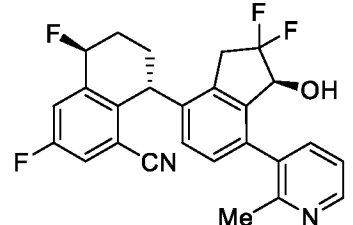
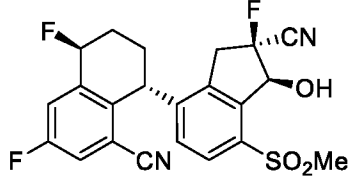
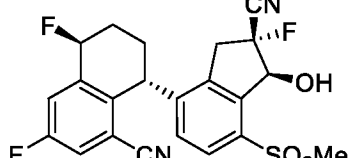
210		+++	-
211		+++	-
212		+++	-
213		+++	+++
214		++	-
215		+++	+++
216		+++	-

217		+++	-
218		+++	-
219		+++	-
220		+++	-
221		+++	-
222		+++	-
223		++	-

224		++	
225		+++	
226		+++	
227		++	
228		+++	
229		+++	
230		+++	

231		++	
232		+++	
233		++	
234		+++	
235		+++	
236		+++	

237		+++	
238		++	
239		+++	
240		+++	+++
241		+++	+++
242		+++	+++

243		++	
244		+++	
245		++	
246		++	
247		+++	-
248		++	-

[0607] Конкретные варианты реализации настоящего изобретения описаны в настоящем документе, включая наилучший способ реализации изобретения, известный авторам

изобретения. После прочтения вышеизложенного описания специалисты, работающие в данной области техники, смогут предложить очевидные измененные формы описанных вариантов реализации, и, как ожидается, указанные специалисты смогут применять указанные варианты в соответствующих случаях. Соответственно, предполагается, что

5 изобретение может быть реализовано на практике иными способами по сравнению с теми, что конкретно описаны в настоящем документе, и изобретение включает все модификации и эквиваленты объекта изобретения, перечисленные в прилагаемой формуле, в соответствии с применимым законодательством. Кроме того, любая комбинация описанных выше элементов во всех возможных их вариантах включена в изобретение, если

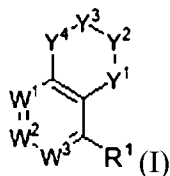
10 иное не указано в настоящем документе или явно не противоречит контексту.

[0608] Содержание всех публикаций, патентных заявок, документов, указанных при помощи учетных номеров, и других справочных материалов, цитируемых в настоящем описании, включено в настоящий документ посредством ссылки так же, как в случае если бы было отдельно указано, что каждая отдельная публикация или патентная заявка

15 включена посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

каждый Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , CR^6R^7 , NR^7 , O, SO_2 и связи; и один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой CR^6R^7 или NR^7 ; и не более чем один из Y^1 , Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

каждый W^1 , W^2 и W^3 независимо выбран из группы, состоящей из CR^5 и N;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, CN, NO_2 , $-NR^aR^b$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксипалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

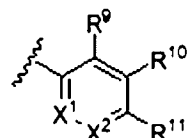
каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксипалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-NR^aR^b$;

каждый R^4 независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C(O)R^a$,

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксипалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-NR^aR^b$;

R^6 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила, OH, F и CN;

R^7 представляет собой группу, имеющую формулу:



где:

X^1 представляет собой N или CR^{8a} ;

X^2 представляет собой N или CR^{8b} ;

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$;

R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$ и $-S(O)_2R^a$;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^cR^b$, $-S(O)_2NR^cR^b$, $-S(O)(=NH)R^c$, $-S(O)_2R^c$ и 5- или 6-членного гетероциклического или гетероарильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; при этом гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещено одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6}

галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила и C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила;

или R⁹ и R¹⁰ объединены с образованием 5-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹, при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

или R¹⁰ и R¹¹ объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹, при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

каждый из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила и -NR^aR^b; или два фрагмента R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ галогеналкокси и C₁₋₈ гидроксиалкила, и

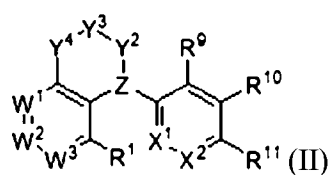
R^c, если он присутствует, выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ галогеналкокси, C₁₋₈ гидроксиалкила, C₃₋₆ циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, при этом каждое гетероциклоалкильное или гетероарильное

кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, отличающееся тем, что каждый из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой CR^2R^3 .

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, отличающееся тем, что каждый из Y^2 и Y^3 представляет собой CR^2R^3 , и Y^4 представляет собой связь.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (II):



где

Z представляет собой N или CR^6 ;

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , O, SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

каждый W^1 , W^2 и W^3 независимо выбран из группы, состоящей из CR^5 и N;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксигруппы, CN, NO_2 , $-NR^aR^b$, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксиполкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6}

гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -S(O)₂R^a, -CO₂R^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -S(O)(=NH)R^a и -NR^aR^b;

каждый R⁴ независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила и -C(O)R^a,

каждый R⁵ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -S(O)₂R^a, -CO₂R^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -S(O)(=NH)R^a и -NR^aR^b;

X¹ представляет собой N или CR^{8a};

X² представляет собой N или CR^{8b};

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NH₂, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b и -S(O)₂R^a;

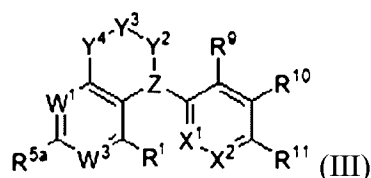
R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b и -S(O)₂R^a;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -NR^cR^b, -C(O)NR^cR^b, -C(O)OH, -S(O)₂NR^cR^b, -S(O)(=NH)R^c, -S(O)₂R^c, фенила, 5-6-членного гетероциклического или 5-10-членного гетероарильного кольца, при этом гетероциклическое и гетероарильное кольца содержат 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; причем фенил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O

- и S; и фенил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо обязательно замещен(-о) одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, NH₂, C(O)NH₂, S(O)₂CH₃, -CH₂NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила и C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила; при этом обязательно два члена, присоединенные к одному атому углерода в гетероциклическом кольце, объединены с образованием =CH₂ или оксогруппы (=O);
- или R⁹ и R¹⁰ объединены с образованием 5-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое обязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹, при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;
- или R¹⁰ и R¹¹ объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое обязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹, при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;
- каждый из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила и -NR^aR^b; или два фрагмента R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы;
- каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₈ алкила, C₁₋₈ алкокси, C₁₋₈ галогеналкила, C₁₋₈ галогеналкокси и C₁₋₈ гидроксиалкила, и

R^c , если он присутствует, выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкокси, C_{1-8} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, при этом каждое гетероциклоалкильное или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S.

5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (III):



где

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 , O и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

каждый W^1 и W^3 независимо выбран из CH и N;

Z представляет собой N или CR^6 ;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена и CN;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NH_2 , NO_2 , OH, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкокси, C_{1-3} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-S(O)(=NH)R^a$ и $-NR^aR^b$;

каждый R^4 независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{3-6} циклоалкила и $-C(O)R^a$;

R^{5a} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и CN;

R⁶ представляет собой H;

X¹ представляет собой N или CR^{8a};

X² представляет собой N или CR^{8b};

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NH₂, NO₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₃ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b и -S(O)₂R^a;

R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₃ гидроксиалкила, C₁₋₃ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b и -S(O)₂R^a;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)NR^cR^b, -C(O)OH, -S(O)₂NR^cR^b, -S(O)(=NH)R^c, -S(O)₂R^c, фенила и 5- или 6-членного гетероциклического или 5-10-членного гетероарильного кольца, при этом гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; причем фенил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; и фенил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещен(-о) одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, NH₂, C(O)NH₂, S(O)₂CH₃, -CH₂NH₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкокси, C₁₋₃ гидроксиалкила, C₁₋₃ гидроксигалогеналкила и C₁₋₃ алкокси-C₁₋₄ алкила; при этом необязательно два члена, присоединенные к одному атому

углерода в гетероциклическом кольце, объединены с образованием $=CH_2$ или оксогруппы ($=O$);

или R^9 и R^{10} объединены с образованием 5-членного карбоциклического или гетероциклического кольца или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} , при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

или R^{10} и R^{11} объединены с образованием 5- или 6-членного карбоциклического, гетероциклического или гетероарильного кольца, которое необязательно замещено одним или более заместителями, независимо выбранными из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} , при этом каждое гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S;

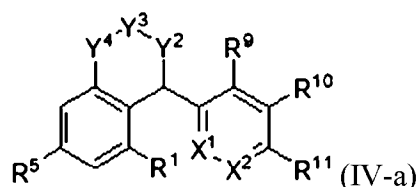
каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$; или два фрагмента R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} галогеналкокси и C_{1-3} гидроксиалкила; и

R^c , если он присутствует, выбран из группы, состоящей из H, C_{1-8} алкила, C_{1-8} алкокси, C_{1-8} галогеналкила, C_{1-8} галогеналкокси, C_{1-8} гидроксиалкила, C_{3-6} циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила и 5- или 6-членного гетероарила, при этом каждое гетероциклоалкильное или гетероарильное

кольцо содержит 1-4 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S.

6. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (IV-a):



где

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

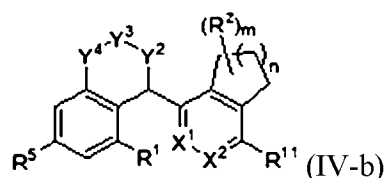
каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C(O)R^a$,

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$.

7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что X^1 и X^2 независимо выбраны из группы, состоящей из CH и N.

8. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (IV-b):



где

индекс m равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

индекс n равен 1 или 2;

R^Z представляет собой одно или более из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} ;

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^4 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C(O)R^a$;

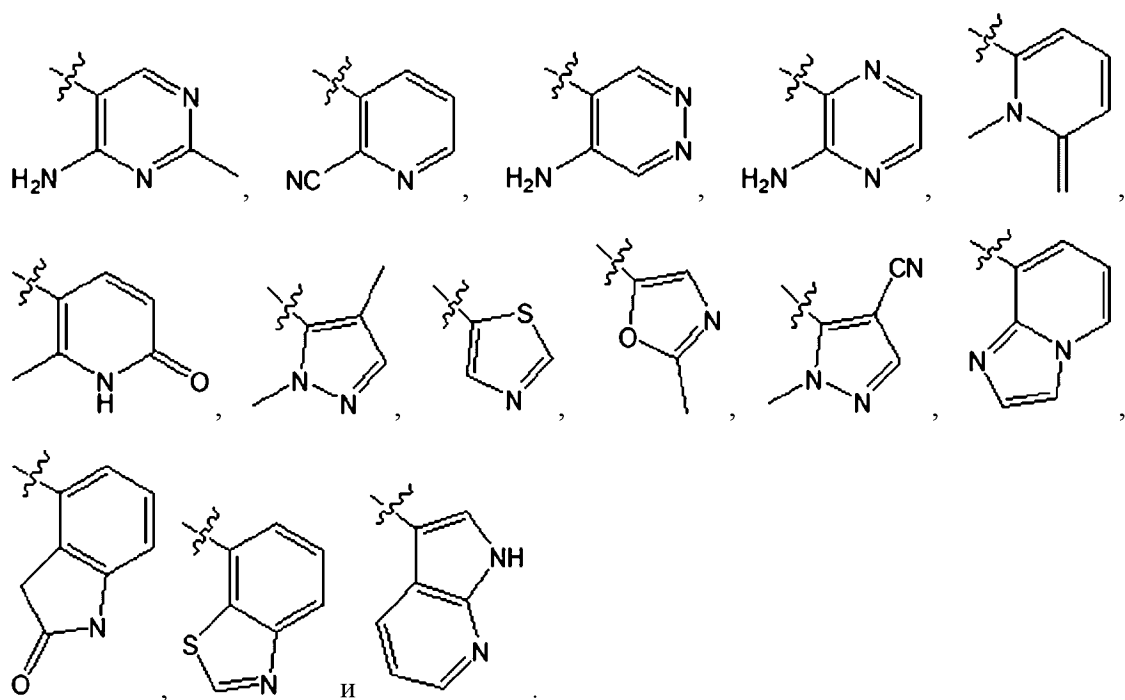
R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$; и

каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4}

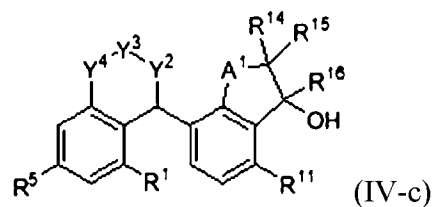
алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ гидроксиалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила и -NR^aR^b; или два фрагмента R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы.

9. Соединение по п. 8, отличающееся тем, что R¹¹ представляет собой фенил, 5- или 6-членное гетероциклическое или 5-10-членное гетероарильное кольцо, при этом гетероциклическое или гетероарильное кольцо содержит 1-3 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; причем фенил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклом, содержащим 1-2 гетероатома в качестве вершин кольца, выбранных из N, O и S; и фенил, гетероциклическое или гетероарильное кольцо необязательно замещен(-о) одним-тремя членами, независимо выбранными из галогена, CN, NO₂, NH₂, C(O)NH₂, S(O)₂CH₃, -CH₂NH₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила и C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила; при этом необязательно два члена, присоединенные к одному атому углерода в гетероциклическом кольце, объединены с образованием =CH₂ или оксогруппы (=O).

10. Соединение по п. 9, отличающееся тем, что R¹¹ выбран из группы, состоящей из:



11. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (IV-с):



где

A^1 представляет собой O или CHR^{13} ;

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

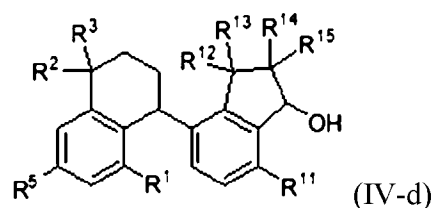
R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} гидроксигалогеналкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^cR^b$, $-S(O)_2NR^cR^b$, $-S(O)(=NH)R^c$ и $-S(O)_2R^c$;

каждый из R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$; и

R^{16} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-4} алкила и C_{1-4} фторалкила.

12. Соединение по любому из пп. **4-11** или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, отличающееся тем, что Y^2 представляет собой CR^2R^3 , при этом каждый R^2 и R^3 представляет собой H; и каждый Y^3 и Y^4 представляет собой CR^2R^3 , причем каждый R^2 и R^3 независимо выбран из H и F.

13. Соединение по п. **4** или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (IV-d):



где

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

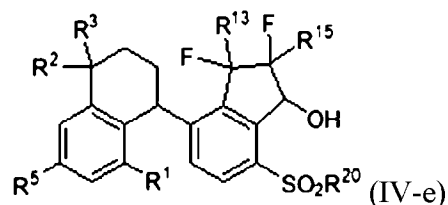
каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-6} гидроксифторалкила, C_{3-8} циклоалкила, $-C(O)NR^cR^b$, $-S(O)_2NR^cR^b$, $-S(O)(=NH)R^c$ и $-S(O)_2R^c$;

каждый из R^{12} , R^{13} , R^{14} и R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси и $-NR^aR^b$.

14. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (IV-e):



где

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила и $-NR^aR^b$;

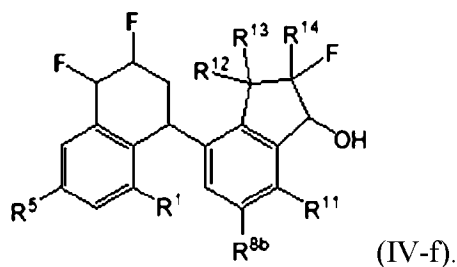
R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$;

каждый из R^{13} и R^{15} независимо выбран из группы, состоящей из H, F и C_{1-4} алкила;
и

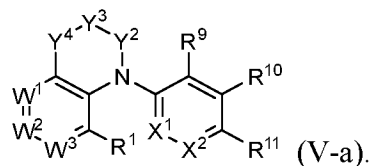
R^{20} выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{1-6} фторалкила.

15. Соединение по п. 14 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, отличающееся тем, что R^{20} выбран из группы, состоящей из метила, фторметила, дифторметила и трифторметила.

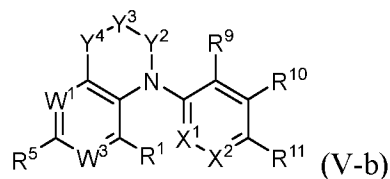
16. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (IV-f):



17. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (V-a):



18. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (V-b):



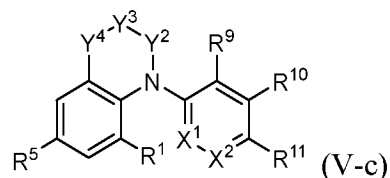
где

каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксипалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -S(O)₂R^a, -CO₂R^a, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -S(O)(=NH)R^a и -NR^aR^b.

19. Соединение по п. **18** или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, отличающееся тем, что каждый R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксипалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b и -S(O)₂R^a; и

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ гидроксипалкила, C₁₋₆ гидроксигалогеналкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила, C₃₋₈ циклоалкила, -C(O)NR^cR^b, -S(O)₂NR^cR^b и -S(O)₂R^c.

20. Соединение по п. **4** или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (V-c):



где

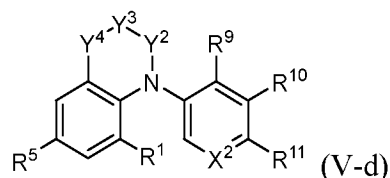
каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-NR^aR^b$;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$.

21. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (V-d):



где

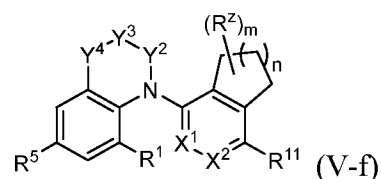
каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{1-4} алкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-NR^aR^b$; и

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} фторалкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} фторалкокси, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$ и $-S(O)_2NR^aR^b$.

22. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват, имеющее формулу (V-f):



где

индекс m равен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8;

индекс n равен 1 или 2;

R^2 представляет собой одно или более из R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} и R^{19} ;

каждый Y^2 , Y^3 и Y^4 независимо выбран из группы, состоящей из CR^2R^3 , NR^4 , SO_2 и связи; и не более чем один из Y^2 , Y^3 и Y^4 представляет собой связь;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, CN, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} галогеналкокси, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO_2 , OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{3-8} циклоалкила, $-S(O)_2R^a$ и $-C(O)NR^aR^b$;

каждый R^4 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила и $-C(O)R^a$;

R^5 выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, NO₂, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₃₋₈ циклоалкила, -S(O)₂R^a, -C(O)NR^aR^b и -S(O)₂NR^aR^b; и

каждый из R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, CN, OH, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ галогеналкокси, C₁₋₄ гидроксипалкила, C₁₋₄ алкокси-C₁₋₄ алкила и -NR^aR^b; или два фрагмента R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и R¹⁹ при одном атоме углерода объединены с образованием оксогруппы.

23. Соединение по п. 4, выбранное из соединений, приведенных в таблице 1, таблице 2 или таблице 3.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-23 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

25. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, по меньшей мере частично опосредованного HIF-2 α , включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-23 субъекту, нуждающемуся в этом.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что указанное соединение вводят в количестве, эффективном для обращения, замедления или остановки прогрессирования нарушения регуляции, опосредованного HIF-2 α .

27. Способ по любому из пп. 25-26, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой рак.

28. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак предстательной железы, толстой кишки, прямой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, эндометрия, матки, головного мозга, печени, мочевого пузыря, яичника, яичка, головы, шеи, кожи (включая меланому и базальноклеточную карциному), мезотелиальной выстилки, белых

кровеных телец (включая лимфому и лейкоз), пищевода, молочной железы, мышцы, соединительной ткани, кишечника, легкого (включая мелкоклеточную карциному легкого и немелкоклеточную карциному легкого), надпочечников, щитовидной железы, почки или кости; или представляет собой глиобластому, мезотелиому, почечноклеточную карциному, карциному желудка, саркому (включая саркому Капоши), хориокарциному, кожную базальноклеточную карциному или семиному яичка.

29. Способ по п. 27, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из меланомы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, лейкоза, опухоли головного мозга, лимфомы, рака яичника, саркомы Капоши, почечноклеточной карциномы, рака головы и шеи, рака пищевода и уротелиальной карциномы.

30. Способ по любому из пп. 25-26, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние представляет собой заболевание, нарушение или состояние, связанное с иммунной системой.

31. Способ по п. 30, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние, связанное с иммунной системой, выбрано из группы, состоящей из ревматоидного артрита, почечной недостаточности, волчанки, астмы, псориаза, колита, панкреатита, аллергий, фиброза, анемии, фибромиалгии, болезни Альцгеймера, застойной сердечной недостаточности, инсульта, стеноза аортального клапана, атеросклероза, остеопороза, болезни Паркинсона, инфекций, болезни Крона, язвенного колита, аллергического контактного дерматита и других экзем, системного склероза и рассеянного склероза.

32. Способ по п. 25, включающий введение по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента.

33. Способ по п. **32**, отличающийся тем, что по меньшей мере один указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки.

34. Способ по п. **33**, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки блокирует активность по меньшей мере одного из PD1, PD-L1, BTLA, LAG3, члена семейства B7, TIM3, TIGIT или CTLA4.

35. Способ по п. **34**, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки блокирует активность PD1 или PD-L1.

36. Способ по п. **35**, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки выбран из группы, состоящей из ниволумаба, пембролизумаба, авелумаба, атезолизумаба, дурвалумаба, цемиплимаба и зимберелимаба.

37. Способ по п. **34**, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки блокирует активность TIGIT.

38. Способ по п. **37**, отличающийся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки блокирует активность TIGIT, активируя его лиганд.

39. Способ по любому из пп. **34-38**, дополнительно включающий введение химиотерапевтического агента.

40. Способ по любому из пп. **34-39**, дополнительно включающий введение антагониста A2R.

41. Способ по любому из пп. **34-40**, дополнительно включающий введение ингибитора CD73.

42. Способ по любому из пп. **34-41**, дополнительно включающий облучение.

43. Комбинация, содержащая соединение по любому из пп. **1-23** и по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент.

44. Комбинация по п. **43**, отличающаяся тем, что по меньшей мере один указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой ингибитор иммунной контрольной точки.

45. Комбинация по п. **44**, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки блокирует активность по меньшей мере одного из PD1, PD-L1, BTLA, LAG3, члена семейства B7, TIM3, TIGIT или CTLA4.

46. Комбинация по п. **45**, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки блокирует активность PD1 или PD-L1.

47. Комбинация по п. **45**, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки блокирует активность TIGIT.

48. Комбинация по п. **47**, отличающаяся тем, что указанный ингибитор иммунной контрольной точки блокирует активность TIGIT, активируя его лиганд.

49. Комбинация по любому из пп. **46-48**, дополнительно содержащая химиотерапевтический агент.

50. Комбинация по п. **49**, отличающаяся тем, что указанный химиотерапевтический агент содержит химиотерапевтический агент на основе платины или на основе антрациклина.

51. Комбинация по п. **50**, отличающаяся тем, что указанный химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, доксорубицина и паклитаксела.

52. Комбинация по любому из пп. **46-51**, дополнительно содержащая антагонист A₂R.

53. Комбинация по любому из пп. **46-52**, дополнительно содержащая ингибитор CD73.

54. Комбинация по любому из пп. **46-53**, дополнительно включающая облучение.

55. Комбинация по п. **43**, отличающаяся тем, что по меньшей мере один указанный дополнительный терапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент.

56. Комбинация по п. **55**, отличающаяся тем, что указанный химиотерапевтический агент представляет собой химиотерапевтический агент на основе платины или на основе антрациклина.

57. Комбинация по п. **56**, отличающаяся тем, что указанный химиотерапевтический агент выбран из группы, состоящей из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, доксорубицина и паклитаксела.

58. Комбинация по п. **57**, дополнительно содержащая агент, который нацелен на внеклеточную выработку аденозина.

59. Комбинация по любому из пп. **56-58**, дополнительно включающая облучение.

60. Комбинация по любому из пп. **43-59**, отличающаяся тем, что указанное соединение и по меньшей мере один указанный дополнительный терапевтический агент вводят в комбинации.

61. Комбинация по любому из пп. **43-59**, отличающаяся тем, что указанное соединение и по меньшей мере один указанный дополнительный терапевтический агент вводят последовательно.

62. Комбинация по любому из пп. **43-59**, отличающаяся тем, что периоды лечения, включающие введение соединения и по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, перекрываются.