

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390373 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.03(22) Дата подачи заявки
2021.07.20

(51) Int. Cl. A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО-ПИРАЗИНИЛ-ДИГИДРОИМИДАЗОЛОНА
ИЛИ ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО-ПИРИДИНИЛ-ДИГИДРОИМИДАЗОЛОНА И
СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) PCT/CN2020/102955;

PCT/CN2021/070120

(32) 2020.07.20; 2021.01.04

(33) CN

(86) PCT/CN2021/107216

(87) WO 2022/017338 2022.01.27

(71) Заявитель:

ЭККОДЖЕН (ШАНХАЙ) КО., ЛТД.
(CN)

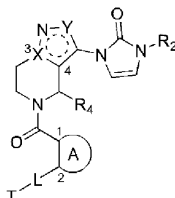
(72) Изобретатель:

Жэнь Цзайфан, Сунь Сюэфэн, Чжоу
Цзиньге, Сюй Цин (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру, которые модулируют активность рецептора GLP-1, фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), и способу лечения или профилактики заболевания, при котором GLP-1 рецептор играет роль.

A1

202390373

202390373

A1

**СОЕДИНЕНИЯ ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО-ПИРАЗИНИЛ-
ДИГИДРОИМИДАЗОЛОНА ИЛИ ТЕТРАГИДРОПИРАЗОЛО-ПИРИДИНИЛ-
ДИГИДРОИМИДАЗОЛОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ****Родственные заявки**

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет международной заявки № PCT/CN2020/102955, поданной 20 июля 2020 г. и международной заявки № PCT/CN2021/070120, поданной 4 января 2021 г., полное содержание каждой из которых полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Уровень техники

[0002] Глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) представляет собой инкретин из 30 или 31 аминокислоты, секретируемый L-клетками тонкого кишечника. GLP-1 оказывает широкий спектр действий через рецептор GLP-1, таких как стимулирование глюкозозависимой секреции инсулина, ингибирование секреции глюкагона, задержка опорожнения желудка и подавление питания. Соответственно, аналоги GLP-1 демонстрируют сильное влияние на снижение HbA1c и потерю веса и были разработаны в качестве эффективных терапевтических агентов для лечения диабета и ожирения. Аналоги GLP-1 также демонстрируют эффективность в улучшении сердечно-сосудистых исходов и сохранении функции почек у пациентов с диабетом, что обеспечивает терапевтические возможности для различных метаболических нарушений и связанных с ними сопутствующих заболеваний. Недавно было показано, что лечение лираглутидом и семаглутидом уменьшает количество жира в печени и ускоряет разрешение NASH в клинических испытаниях, что предполагает потенциальную пользу для лечения NASH. Однако большинство этих аналогов GLP-1 требуют инвазивного подкожного введения. Семаглутид в определенном составе можно вводить перорально, но по-прежнему остается проблема неудобной схемы дозирования и плохой биодоступности. Улучшение метаболической стабильности и биодоступности аналогов GLP-1 является сложной задачей, вероятно, из-за их пептидной природы.

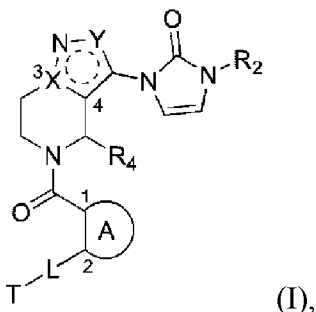
[0003] В настоящее время не существует одобренных низкомолекулярных агонистов рецептора GLP-1 для лечения диабета или других метаболических нарушений, в которых играет роль рецептор GLP-1. Таким образом, существует потребность в низкомолекулярных агонистах рецептора GLP-1 в качестве терапевтических средств для лечения этих нарушений. Настоящая заявка обращена к данной потребности.

Сущность изобретения

[0004] В настоящей заявке предложены новые лиганды рецептора GLP-1, которые можно использовать для лечения заболевания или нарушения, в котором играет роль рецептор GLP-1, например описанного в настоящем документе, включая, но не ограничиваясь ими, диабет, ожирение, избыточную массу тела, гиперлипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, атеросклероз, гипертензию, инсульт,

ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, сердечные аритмии, диабетическую болезнь почек, деменцию, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и заболевания печени, такие как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH).

[0005] Первый аспект заявки относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру, где A, X, Y, T, L, R₂ и R₄ являются такими, как подробно описано ниже.

[0006] Другой аспект заявки относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

[0007] Другой аспект заявки относится к способу лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1 (*например*, заболевания или нарушения, в котором играет роль рецептор GLP-1 или которое связано с модуляцией рецептора GLP-1), как описано в настоящем документе (*например*, диабета, ожирения, избыточной массы тела, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, атеросклероза, гипертензии, инсульта, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, сердечных аритмий, диабетической болезни почек, слабоумия, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и заболеваний печени, таких как NAFLD и NASH). Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

[0008] Другой аспект заявки относится к способу модулирования (*например*, активации или стимуляции) рецептора GLP-1. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в такой модуляции, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или терапевтически эффективного количества количество фармацевтической композиции,

содержащей соединение формулы (I) или соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель.

[0009] Другой аспект заявки относится к соединению формулы (I) или соединению, описанному в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру, или к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, наполнитель или носитель для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1 или модуляции (*например*, активации или стимуляции) рецептора GLP-1.

[0010] Другой аспект заявки относится к применению соединения формулы (I) или соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый разбавитель, эксципиент или носитель, при производстве лекарственного средства для лечения или профилактики опосредованного рецептором GLP-1 заболевания или нарушения или для модулирования (*например*, активации или стимуляции) рецептора GLP-1.

[0011] В настоящей заявке предложены модуляторы (*например*, агонисты) рецептора GLP-1, которые являются терапевтическими агентами при лечении таких заболеваний, как диабет, ожирение, нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, NASH, заболевания почек, нейродегенеративные заболевания и другие заболевания или нарушения, связанные с модуляцией рецептора GLP-1.

[0012] В настоящей заявке дополнительно предложены соединения и композиции с улучшенным терапевтическим профилем (*например*, эффективностью, фармакодинамикой, безопасностью) по сравнению с известными агонистами рецептора GLP-1 и альтернативными путями введения для лечения различных типов заболеваний, включая диабет, ожирение, нарушения обмена веществ, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, NASH, заболевания почек, нейродегенеративные заболевания и другие заболевания, связанные с модуляцией рецептора GLP-1.

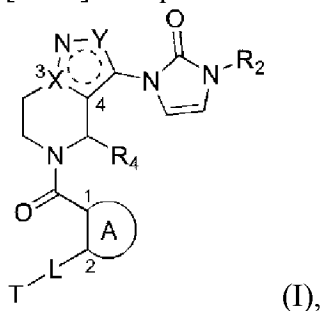
Подробное описание

Соединения заявки

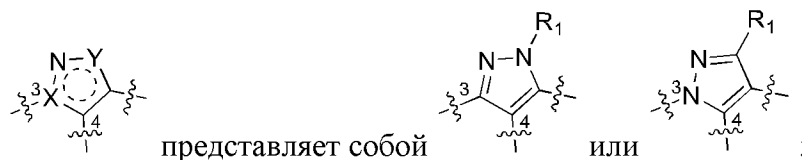
[0013] Настоящая заявка относится к соединениям и их композициям, которые способны модулировать активность рецептора GLP-1. В заявке описаны способы лечения, профилактики или облегчения заболевания или нарушения, в котором играет роль рецептор GLP-1, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящей заявке или его фармацевтически приемлемой соли,

его сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. Соединения по настоящей заявке можно использовать для лечения различных заболеваний и нарушений, опосредованных GLP-1, путем стимуляции рецептора GLP-1. Активация или стимуляция рецептора GLP-1 обеспечивает лечение, профилактику или облегчение заболеваний, включая, но не ограничиваясь ими, диабет, ожирение, метаболические заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит (NASH) и другие заболевания, связанные с модуляцией рецептора GLP-1.

[0014] В первом аспекте заявки описано соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или таутомер, где:



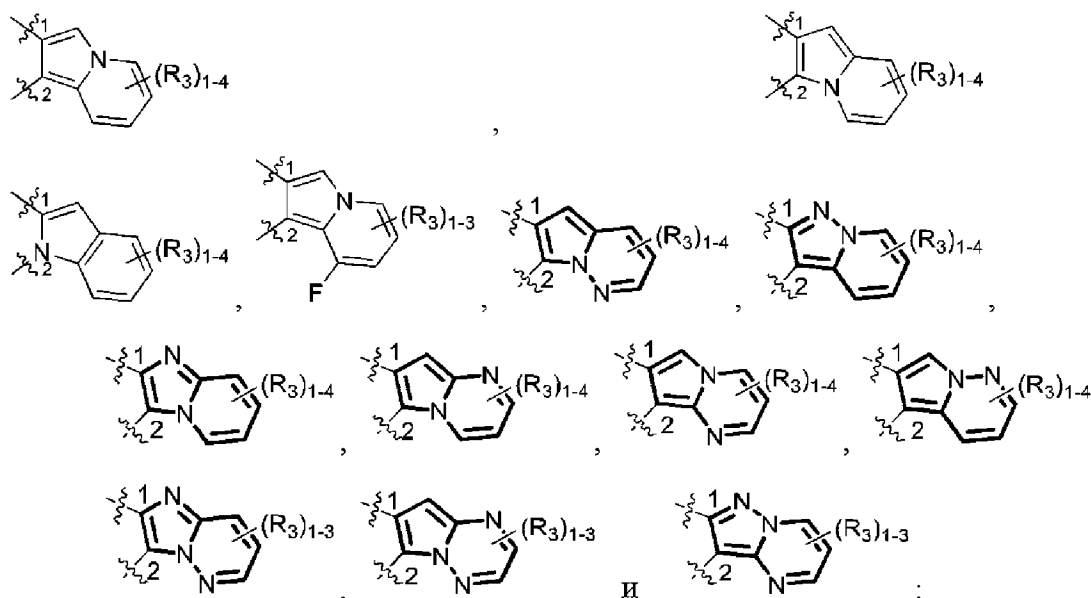
R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}-C_3-C_6$ циклоалкил, $(CR_C R_C)_{0-2}$ -фенил или $(CR_C R_C)_{0-2}$ -гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6$ алкила), $N(C_1-C_6$ алкила) $_2$, CN, NO_2 и C_3-C_6 циклоалкила, где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил;

каждый R_C независимо представляет собой H, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 галогеналкил;

R_2 представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, фенил, гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6$ алкила), $N(C_1-C_6$ алкила) $_2$, CN и NO_2 , где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил;



представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



каждый R_3 независимо представляет собой галоген, C_3 - C_{10} циклоалкил, фенил, гетероцикл, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила), N -(C_1 - C_6 алкила) $_2$, CN и NO_2 , где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил, при условии, что по меньшей мере один R_3 представляет собой циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил;

R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, NH -(C_1 - C_6 алкил), N -(C_1 - C_6 алкил) $_2$ или CN;

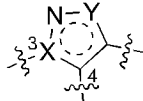
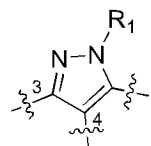
L представляет собой $\begin{array}{c} R_5 \quad R_6 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \end{array}$ или фениленил, где фениленил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси и галогена, или где если фениленил замещен двумя заместителями, присоединенными к соседним атомам углерода в фениленильном кольце, два заместителя, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

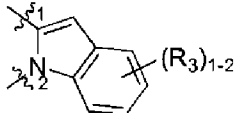
R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH или галоген или R_5 и R_6 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH и галогена; и

T представляет собой $C(O)OH$, $(CH_2)NHS(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил) или гетероарил,

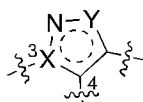
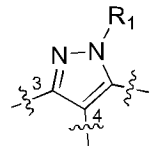
содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероарил необязательно замещен C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, C₁-C₆ алкокси,

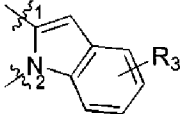
C₁-C₆ галогеналкокси, OH, галогеном или оксо и если L представляет собой , T не является C(O)OH, или если L представляет собой фениленил, замещенный двумя заместителями, присоединенными к соседним атомам углерода в фениленильном кольце и два заместители, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, T представляет собой H,

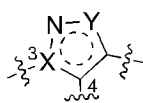
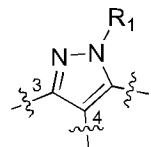
при условии, что если  представляет собой , ,

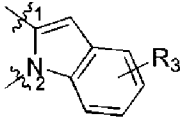
представляет собой , T представляет собой оксадиазолонил, каждый R₃ независимо представляет собой F, гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклил

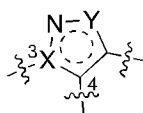
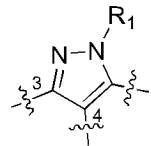
или гетероарил необязательно замещен, L представляет собой  и R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, то C₃-C₆ циклоалкил не замещен;

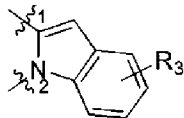
при условии, что если  представляет собой , ,

представляет собой , T представляет собой оксадиазолонил, L представляет собой , R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный C₃-C₆ циклоалкил и R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, то R₃ замещен;

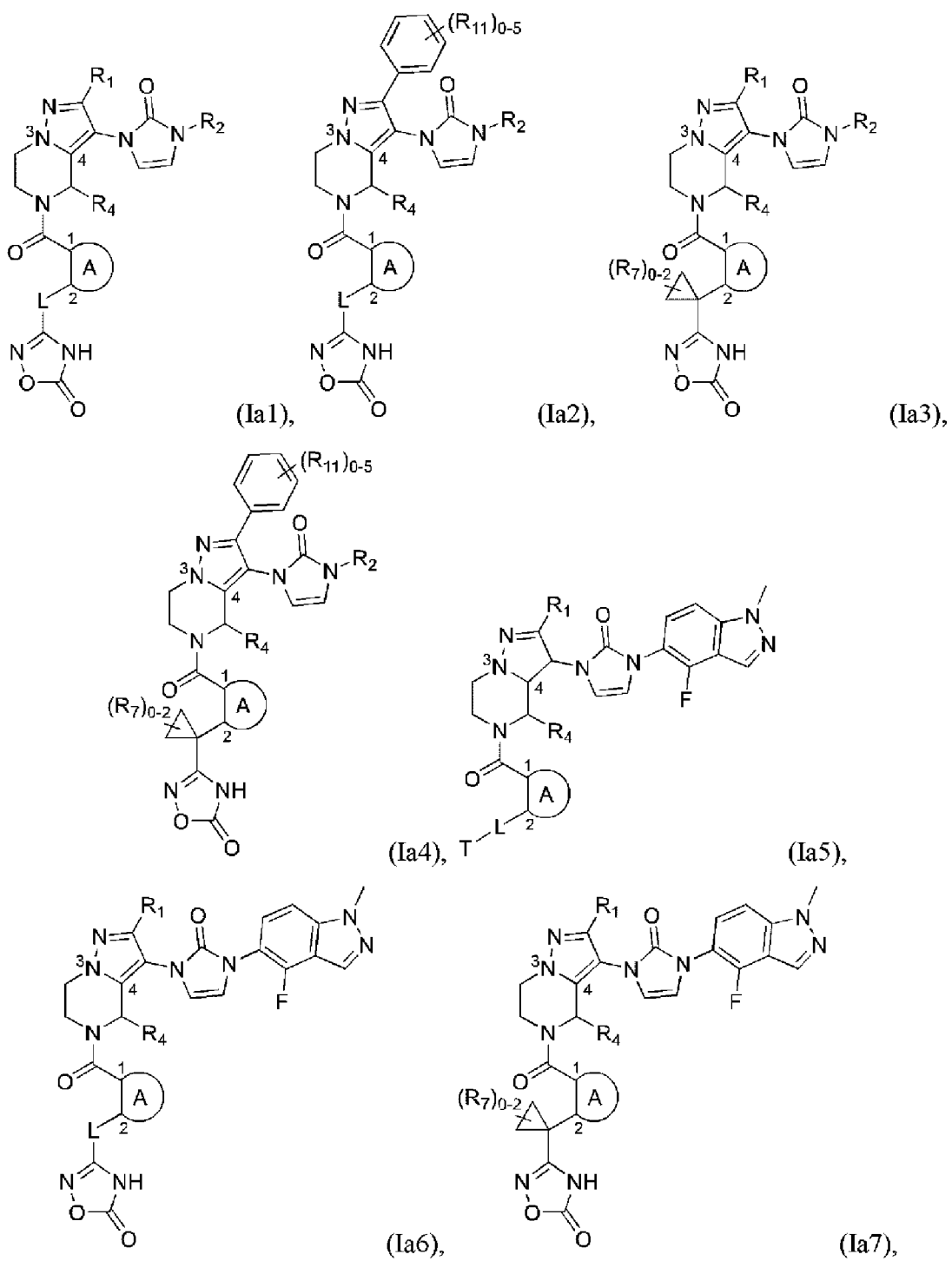
при условии, что если  представляет собой , ,

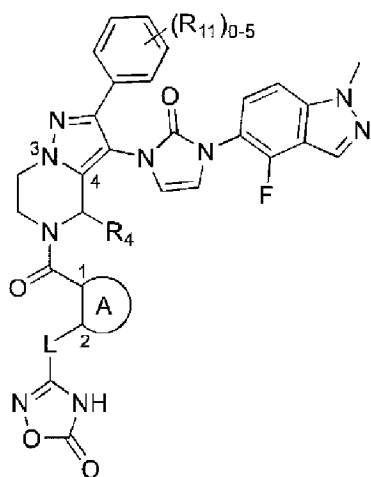
представляет собой , Т представляет собой оксадиазолонил, L представляет собой  и R₅ и R₆ каждый представляет собой метил, то R₃ не является гетероариллом, содержащим одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

при условии, что если  представляет собой , ,

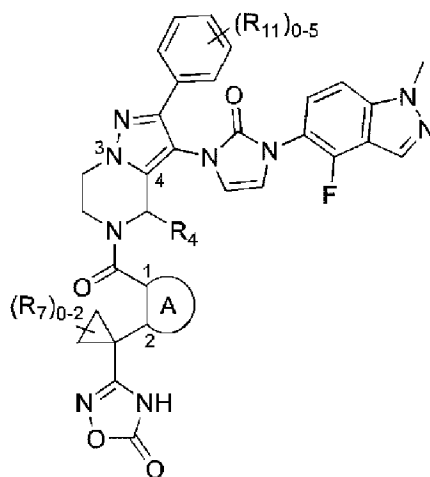
представляет собой , L представляет собой , R₅ и R₆ каждый представляет собой H и R₃ представляет собой гетероцикл, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, то R₃ замещен.

[0015] В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ia1), (Ia2), (Ia3), (Ia4), (Ia5), (Ia6), (Ia7), (Ia8), (Ia9), (Ia10) или (Ia11):

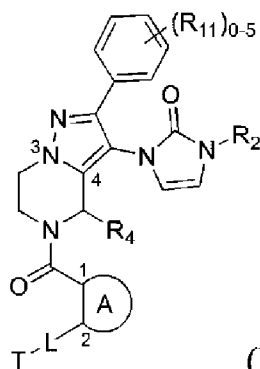




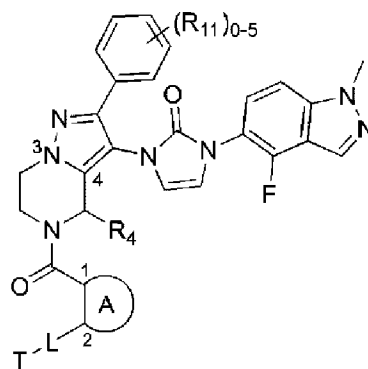
(Ia8),



(Ia9),



(Ia10)



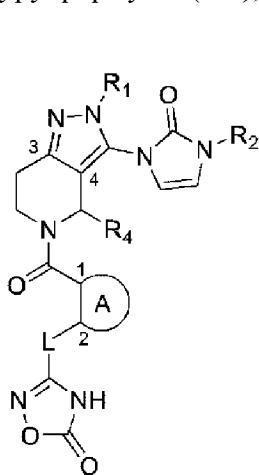
(Ia11),

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или таутомер, где:

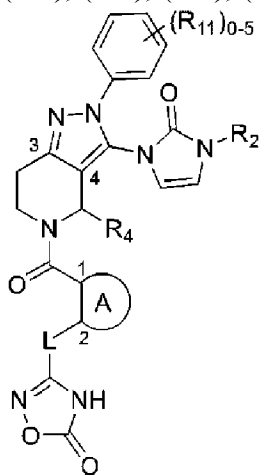
каждый R₇ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, ОН или галоген; и

каждый R₁₁ независимо представляет собой C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ галогеналкил, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, OH, галоген, NH₂, NH-(C₁-C₆ алкил), N(C₁-C₆ алкил)₂, CN, NO₂ или C₃-C₆ циклоалкил.

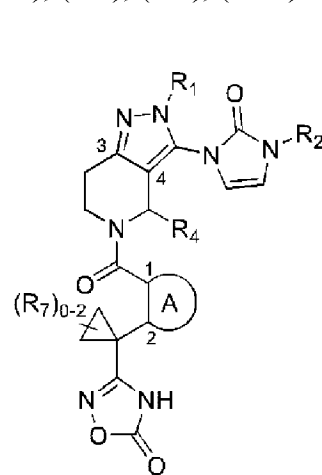
[0016] В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ib1), (Ib2), (Ib3), (Ib4), (Ib5), (Ib6), (Ib7), (Ib8), (Ib9), (Ib10) или (Ib11):



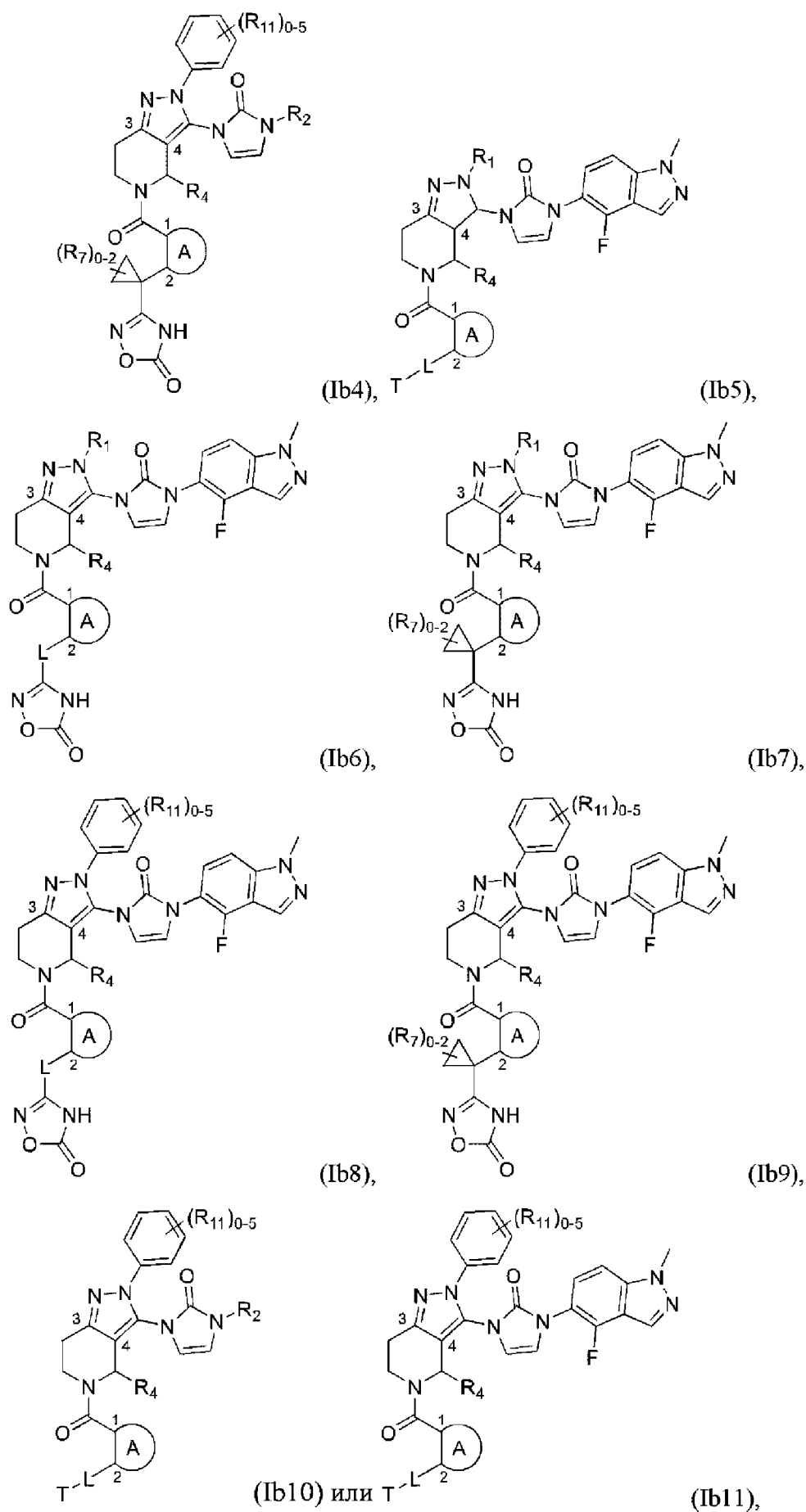
(Ib1),



(Ib2),



(Ib3),



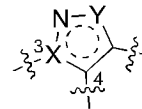
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или таутомер,

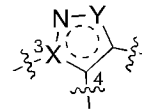
где:

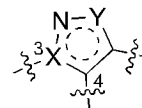
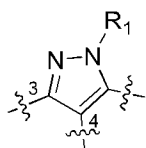
каждый R_7 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH или галоген; и

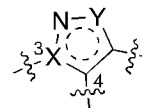
каждый R_{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галоген, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкил), N -(C_1 - C_6 алкил) $_2$, CN, O_2 или C_3 - C_6 циклоалкил.

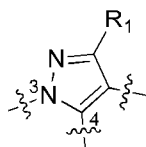
[0017] Для каждой из формул, описанных в настоящем документе, где применимо:



[0018] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой



[0019] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой



[0020] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_6 алкила или разветвленного C_3 - C_6 алкила (*например*, метила, этил, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C_1 - C_6 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогеном (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогеном (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), N -(C_1 - C_6 алкила) $_2$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN, NO_2 и C_3 - C_6 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила).

[0021] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из

прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₄ алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), N(C₁-C₄ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), CN, NO₂ и C₃-C₆ циклоалкила ((*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила).

[0022] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₂-фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[0023] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₂-фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0024] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₂-фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF₃, F и Cl.

[0025] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₁-фенил, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0026] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₁-фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0027] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₁-фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF₃, F и Cl.

[0028] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0029] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0030] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF_3 , F и Cl.

[0031] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $CR_C R_C$ -фенил, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0032] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $CR_C R_C$ -фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0033] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $CR_C R_C$ -фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метил, CF_3 , F и Cl.

[0034] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ - C_3 - C_6 циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_6 алкила или разветвленного C_3 - C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C_1 - C_6 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутил, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), $N(C_1$ - C_6 алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN, NO_2 и C_3 - C_6 циклоалкила (*например*, циклопропила, циклобутила, цикlopентила или циклогексила).

[0035] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ - C_3 - C_6 циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил) необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_4 алкила или разветвленного C_3 - C_4 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C_1 - C_4 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_4 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими

галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₄ алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), N(C₁-C₄ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), CN, NO₂ и C₃-C₆ циклоалкила ((*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила).

[0036] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₂-C₃-C₆ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил), необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0037] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₂-C₃-C₆ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил), необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF₃, F и Cl.

[0038] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₁-C₃-C₆ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0039] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₁-C₃-C₆ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил), необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0040] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₁-C₃-C₆ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил) необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF₃, F и Cl.

[0041] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой циклогексил или бициклопентанил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0042] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой циклогексил или бициклопентанил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0043] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой циклогексил или бициклопентанил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF₃, F и Cl.

[0044] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₂-

гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алкила или разветвленного C₃-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₆ алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), N(C₁-C₆ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN, NO₂ и C₃-C₆ циклоалкила ((*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила).

[0045] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₂-гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₄ алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), N(C₁-C₄ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), CN, NO₂ и C₃-C₆ циклоалкила ((*например*, циклопропила, циклобутила, циклопентила или циклогексила).

[0046] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₂-гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.

[0047] В некоторых вариантах осуществления, R₁ представляет собой (CR_CR_C)₀₋₁-гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и

S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.

[0048] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.

[0049] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.

[0050] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-1}$ -гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.

[0051] В некоторых вариантах осуществления, R_1 представляет собой гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.

[0052] В некоторых вариантах осуществления, каждый R_C представляет собой H.

[0053] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_C представляет собой C_1 - C_3 алкил (*например*, метил, этил, пропил или *и*-пропил) или C_1 - C_3 галогеналкил (*например*, метил, этил, пропил или *и*-пропил, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)).

[0054] В некоторых вариантах осуществления, каждый R_C независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил (*например*, метил, этил, пропил или *и*-пропил) или C_1 - C_3 галогеналкил (*например*, метил, этил, пропил или *и*-пропил, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)).

[0055] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероцикл, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероцикл или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), необязательно замещенного прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1 - C_6 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила) (*например*, метила,

этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO_2 .

[0056] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила) необязательно замещенного прямого C_1-C_6 алкокси или разветвленного C_3-C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1-C_6 галогеналкила или разветвленного C_3-C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1-C_6 алкокси или разветвленного C_3-C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1-C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3-C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO_2 .

[0057] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0058] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0059] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0060] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), необязательно

замещенного прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси), прямого C_1 - C_6 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), $N(C_1$ - C_6 алкила) $_2$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO_2 .

[0061] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероарил, содержащий два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0062] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероарил, содержащий два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N и O, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0063] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероарил, содержащий два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0064] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0065] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0066] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[0067] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой индазолил или

трет-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[0070] В некоторых вариантах осуществления, R₂ представляет собой индазол или имидазопиридин, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

[0071] В некоторых вариантах осуществления, R₂ представляет собой спиро-, мостиковый или моно-C₃-C₁₀ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, каждым из которых может быть спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), необязательно замещенного прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₆ алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), N(C₁-C₆ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO₂.

[0072] В некоторых вариантах осуществления, R₂ представляет собой бициклооктанил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), необязательно замещенного прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или

разветвленного C_3-C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO_2 .

[0073] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой фенил замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), необязательно замещенного прямого C_1-C_6 алкокси или разветвленного C_3-C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1-C_6 галогеналкила или разветвленного C_3-C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1-C_6 алкокси или разветвленного C_3-C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1-C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3-C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO_2 .

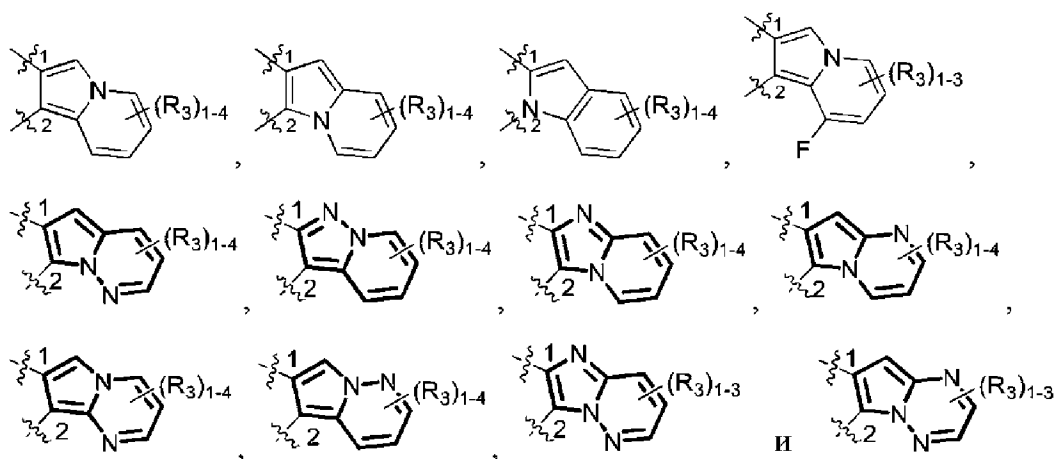
[0074] В некоторых вариантах осуществления, R_2 представляет собой индазолил, имидазопиридинил, фенил или бициклооктанил, каждый из которых необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), необязательно замещенного прямого C_1-C_6 алкокси или разветвленного C_3-C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1-C_6 галогеналкила или разветвленного C_3-C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1-C_6 алкокси или разветвленного C_3-C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1-C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3-C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс,

трет-бутоксид, пентоксид или гексилоксид, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₆ алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), N(C₁-C₆ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO₂.

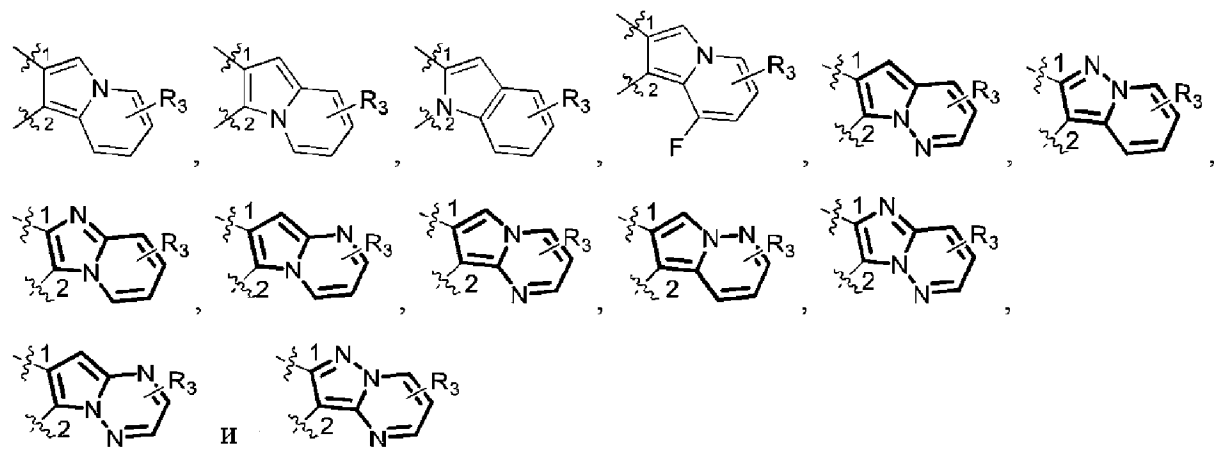
[0075] В некоторых вариантах осуществления, R₂ представляет собой индазолил, имидазопиридинил, фенил или бициклооктанил, каждый из которых необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), необязательно замещенного прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутоксид, *и*-бутоксид, *втор*-бутоксид, *трет*-бутоксид, пентоксид или гексилоксид), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутоксид, *и*-бутоксид, *втор*-бутоксид, *трет*-бутоксид, пентоксид или гексилоксид), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутоксид, *и*-бутоксид, *втор*-бутоксид, *трет*-бутоксид, пентоксид или гексилоксид, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[0076] В некоторых вариантах осуществления, R₂ представляет собой индазолил, имидазопиридинил, фенил или бициклооктанил, каждый из которых необязательно независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

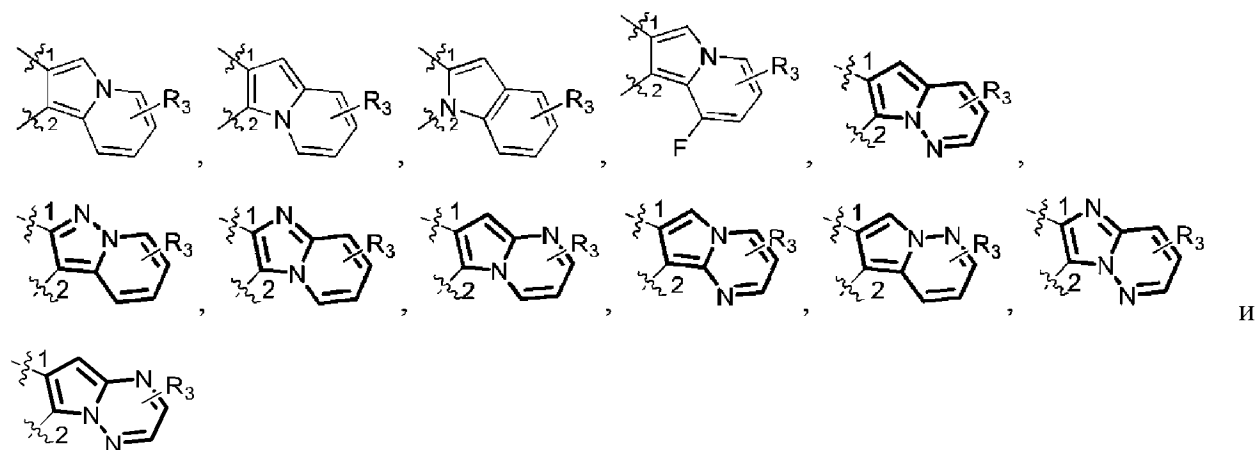
[0077] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



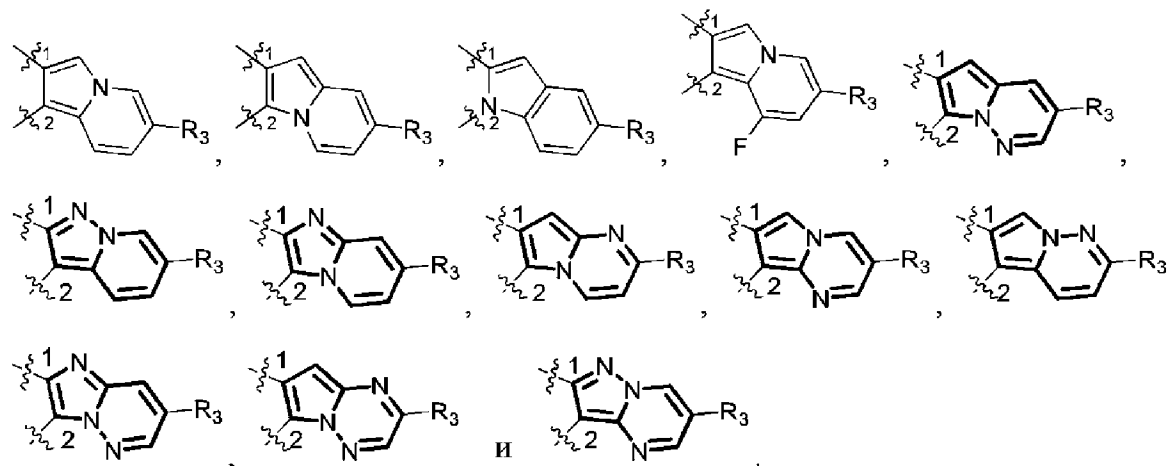
[0078] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



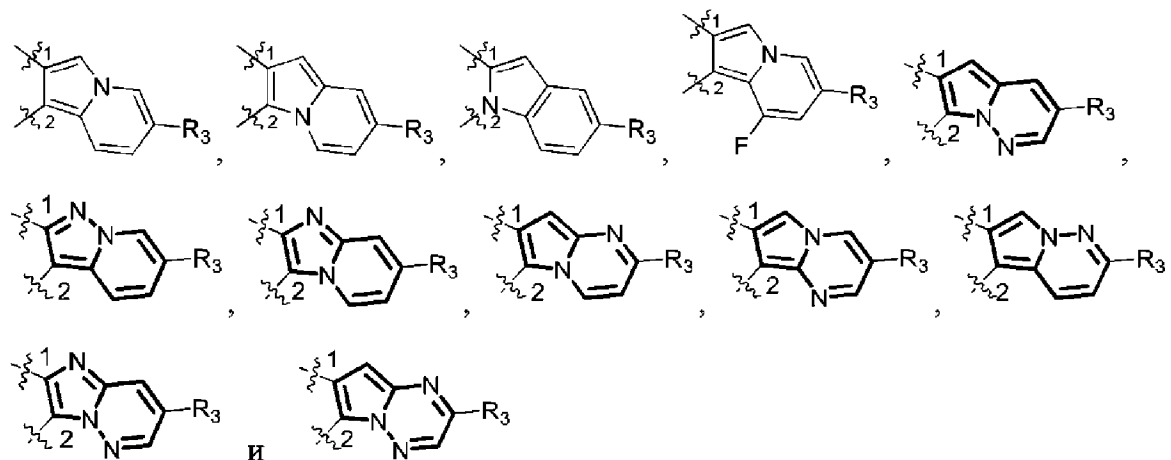
[0079] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



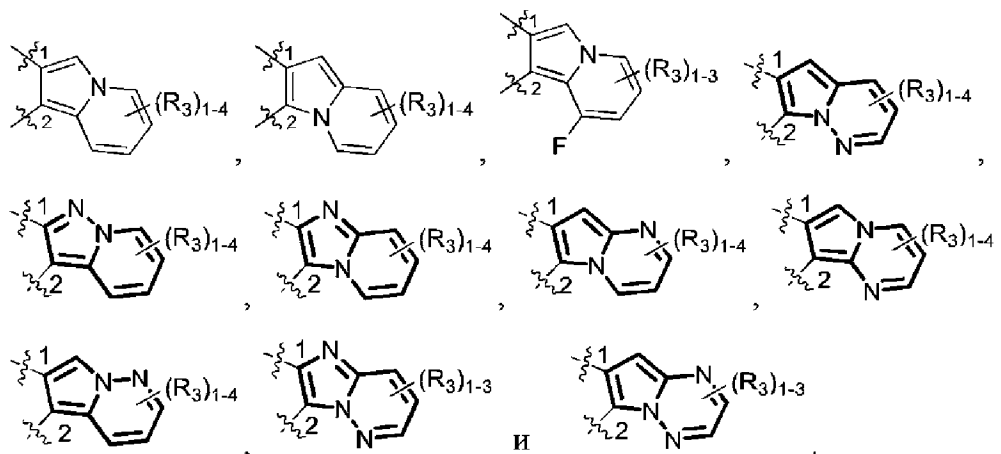
[0080] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



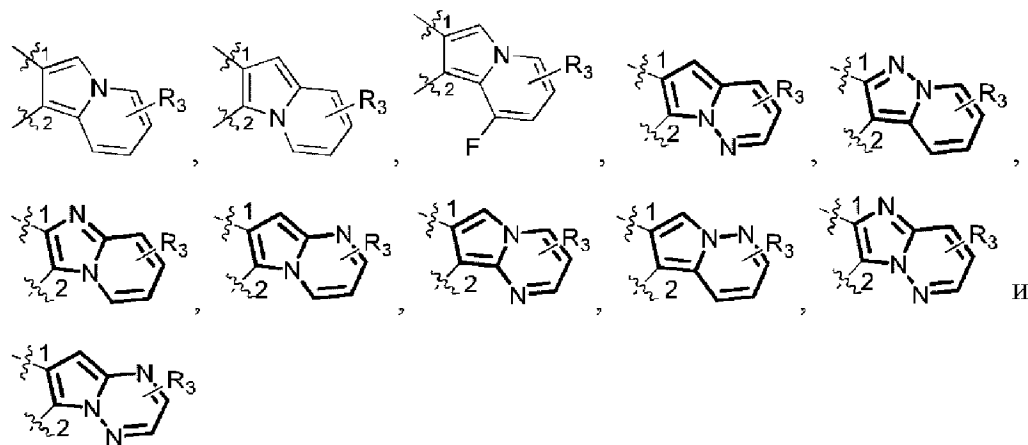
[0081] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



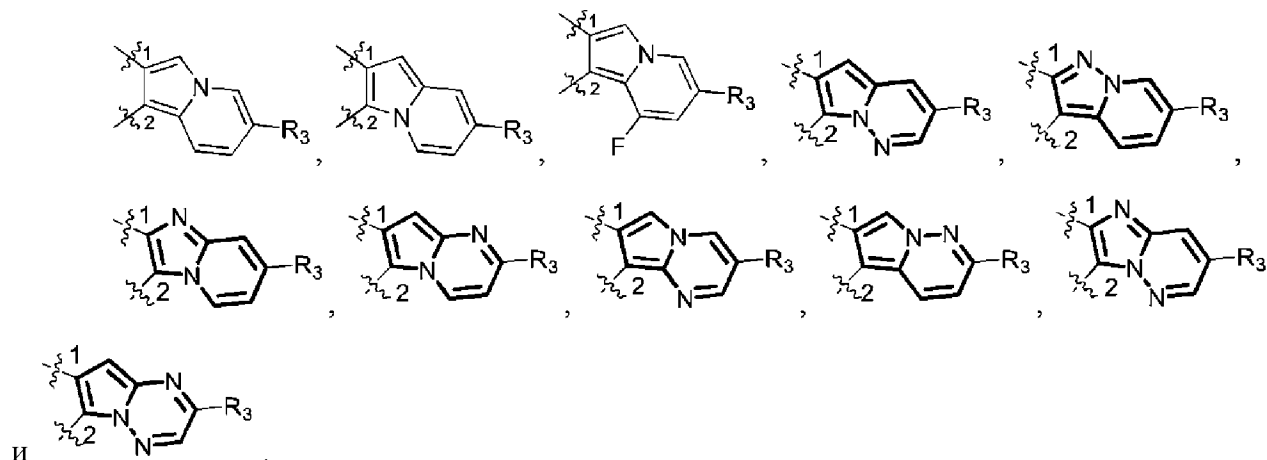
[0082] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



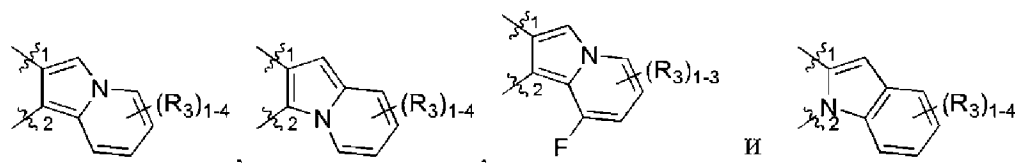
[0083] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



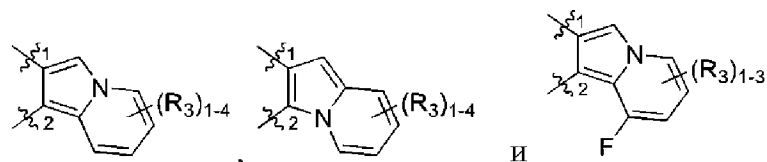
[0084] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



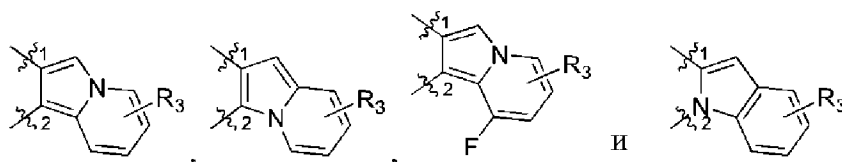
[0085] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



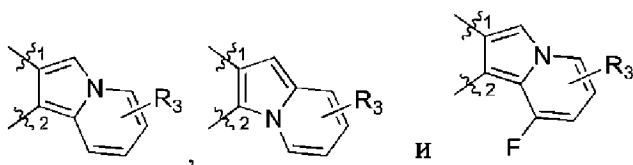
[0086] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



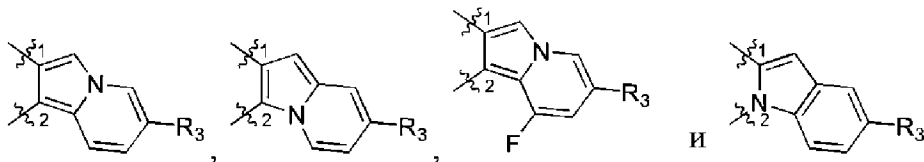
[0087] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



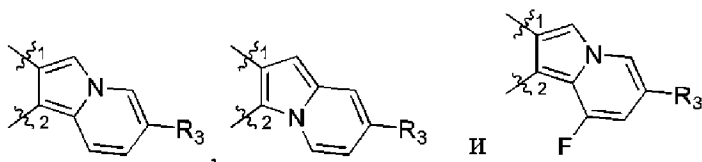
[0088] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



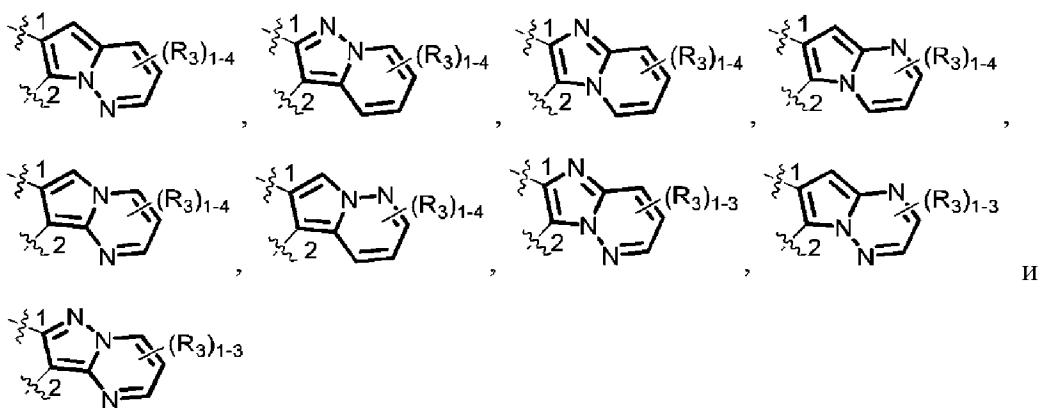
[0089] В некоторых вариантах осуществления, бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



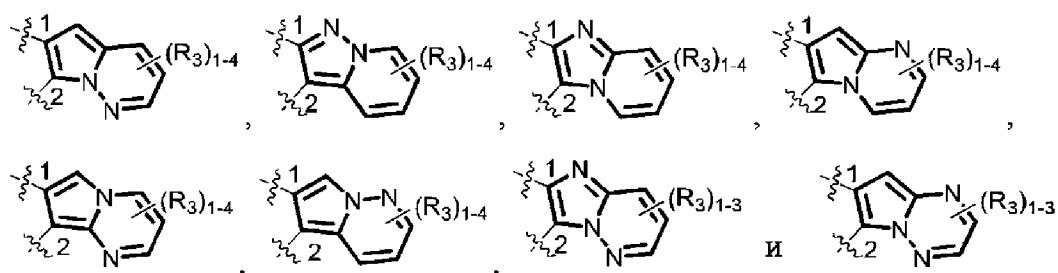
[0090] В некоторых вариантах осуществления, бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



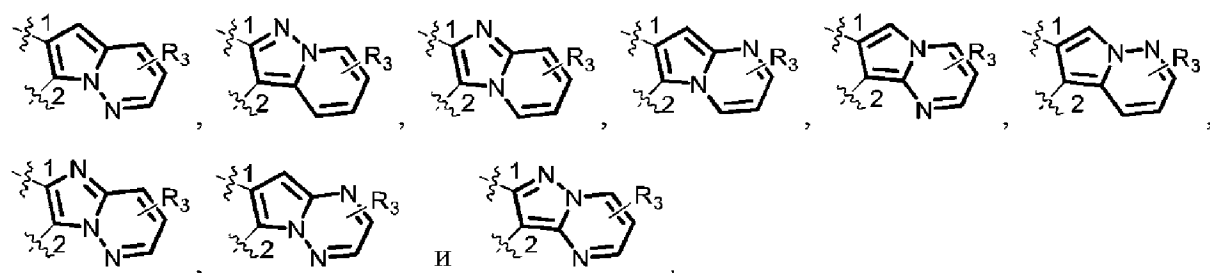
[0091] В некоторых вариантах осуществления, бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



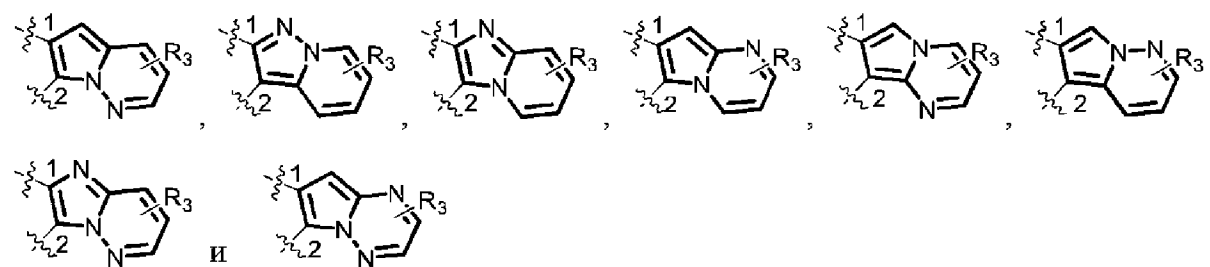
[0092] В некоторых вариантах осуществления, бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



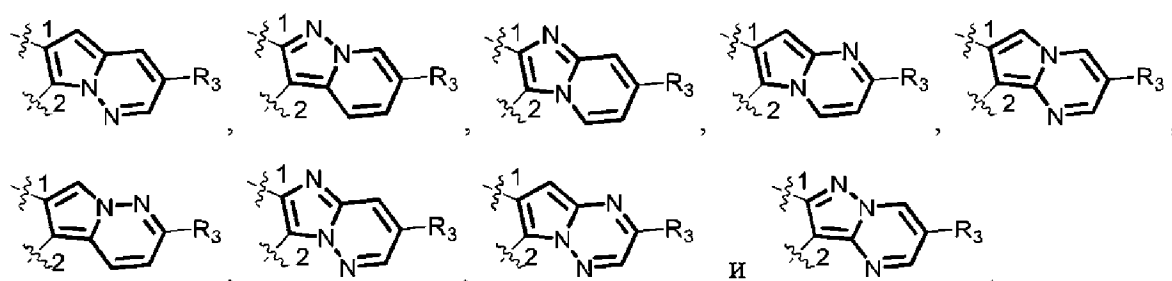
[0093] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



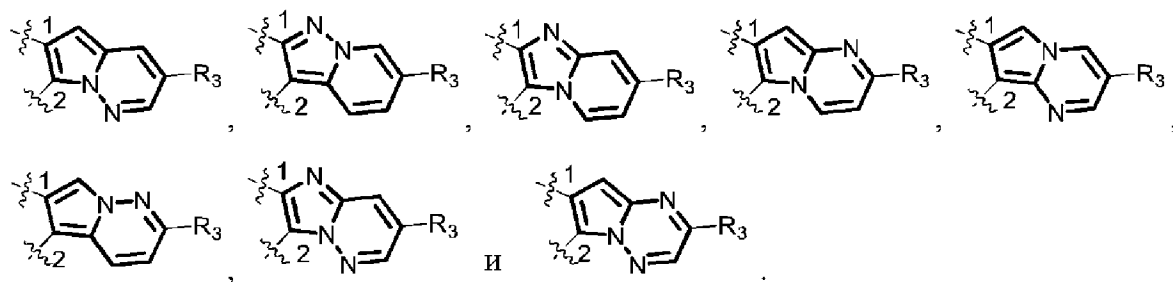
[0094] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



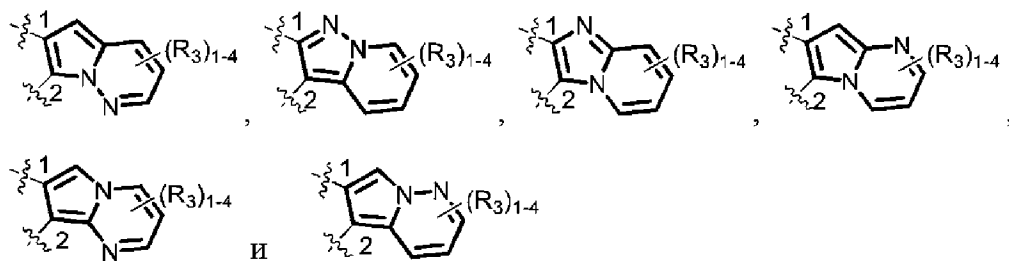
[0095] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



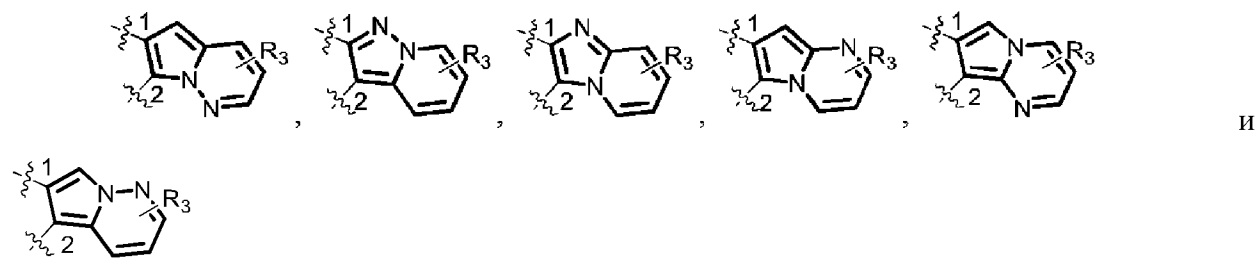
[0096] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



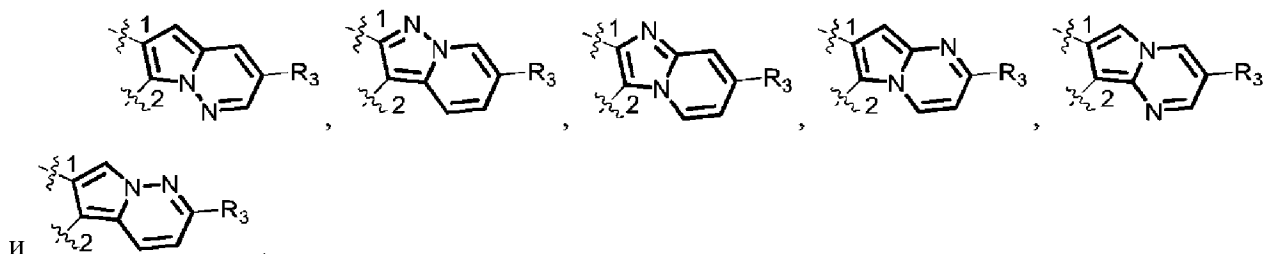
[0097] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



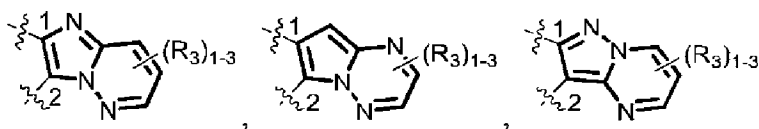
[0098] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



[0099] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из

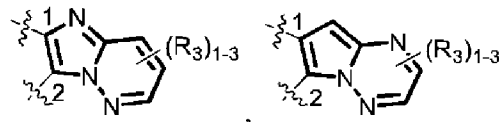


[00100] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из

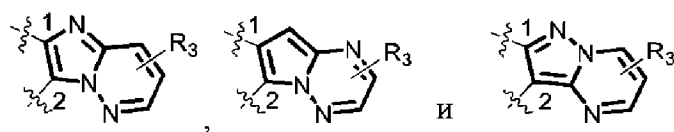


[00101] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой

бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из

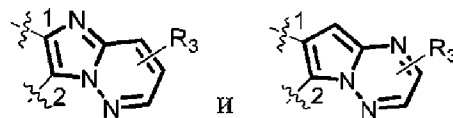


[00102] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из

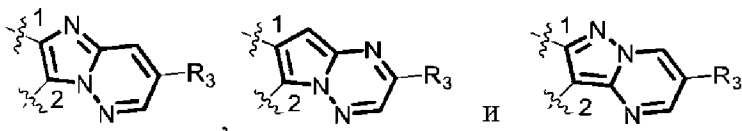


[00103] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой

бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из

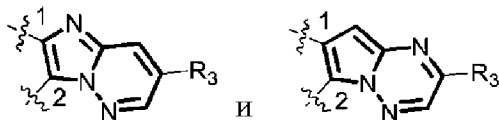


[00104] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



[00105] В некоторых вариантах осуществления,  представляет собой

бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



[00106] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой спиро-, мостиковый или моно- C_3 - C_{10} циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, каждым из которых может быть спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_6 алкила или разветвленного C_3 - C_6 алкил (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *и*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C_1 -

C_6 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), $N(C_1$ - C_6 алкила) $_2$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO_2 .

[00107] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой спиро-, мостиковый или моно- C_3 - C_{10} циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, каждым из которых может быть спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил) необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_6 алкила или разветвленного C_3 - C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C_1 - C_6 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галоген (*например*, F, Cl, Br или I).

[00108] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой спиро-, мостиковый или моно- C_3 - C_{10} циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, каждым из которых может быть спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил) необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_4 алкила или разветвленного C_3 - C_4 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C_1 - C_4 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_4 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_4 алкокси или разветвленного C_3 - C_4 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-

бутоксиды или *трет*-бутоксиды), прямого C₁-C₄ галогеналкоксидов или разветвленного C₃-C₄ галогеналкоксидов (*например*, метоксиды, этоксиды, пропоксиды, *и*-пропоксиды, *н*-бутоксиды, *и*-бутоксиды, *втор*-бутоксиды или *трет*-бутоксиды, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00109] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой спиро-, мостиковый или моно-C₃-C₁₀ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, каждым из которых может быть спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил) необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00110] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой спиро-, мостиковый или моно-C₃-C₁₀ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, каждым из которых может быть спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил) необязательно замещен одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00111] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой фенил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алкила или разветвленного C₃-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкоксидов или разветвленного C₃-C₆ алкоксидов (*например*, метоксиды, этоксиды, пропоксиды, *и*-пропоксиды, *н*-бутоксиды, *и*-бутоксиды, *втор*-бутоксиды, *трет*-бутоксиды, пентоксиды или гексиды), прямого C₁-C₆ галогеналкоксидов или разветвленного C₃-C₆ галогеналкоксидов (*например*, метоксиды, этоксиды, пропоксиды, *и*-пропоксиды, *н*-бутоксиды, *и*-бутоксиды, *втор*-бутоксиды, *трет*-бутоксиды, пентоксиды или гексиды, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₆ алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), N(C₁-C₆ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO₂.

[00112] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой фенил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алкила или разветвленного C₃-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила,

трет-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокси или гексилокси), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокси или гексилокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00113] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой фенил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00114] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой фенил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00115] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00116] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00117] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероцикл, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алкила или разветвленного C₃-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₆ алкил) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), N(C₁-C₆ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO₂, где гетероциклил, содержащий два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, может быть гетероциклилом со спиро- или конденсированным кольцом.

[00118] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алкила или разветвленного C₃-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I), где гетероциклил, содержащий два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S может быть гетероциклилом со спиро- или конденсированным кольцом.

[00119] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила

(*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I), где гетероциклил, содержащий два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, может быть гетероциклилом со спиро- или конденсированным кольцом.

[00120] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I), где гетероциклил, содержащий два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, может быть гетероциклилом со спиро- или конденсированным кольцом.

[00121] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещен одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе, где гетероциклил, содержащий два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, может быть гетероциклилом со спиро- или конденсированным кольцом.

[00122] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе, где гетероциклил, содержащий два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, может быть гетероциклилом со спиро- или конденсированным кольцом.

[00123] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алкила или разветвленного C₃-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-

бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₆ алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), N(C₁-C₆ алкила)₂ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO₂.

[00124] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероцикл, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алкила или разветвленного C₃-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00125] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероцикл, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00126] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_4 алкила или разветвленного C_3 - C_4 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C_1 - C_4 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_4 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00127] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещен одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00128] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00129] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00130] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00131] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00132] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00133] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещен одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00134] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в

настоящем документе.

[00135] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероцикл, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00136] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероцикл, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00137] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероцикл, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00138] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00139] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещен одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00140] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой тетрагидропиранил, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00141] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_6 алкила или разветвленного C_3 - C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C_1 - C_6 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокси или гексилокси), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокси или гексилокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила) (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), $N(C_1$ - C_6 алкила) $_2$ (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), CN и NO_2 .

[00142] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_6 алкила или разветвленного C_3 - C_6 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C_1 - C_6 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_6 алкокси или разветвленного C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00143] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_4 алкила или разветвленного C_3 - C_4 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C_1 - C_4 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_4 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C_1 - C_4 алкокси или разветвленного C_3 - C_4 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс), прямого C_1 - C_4 галогеналкокси или разветвленного C_3 - C_4 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00144] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_4 алкила или разветвленного C_3 - C_4 алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C_1 - C_4 галогеналкила или разветвленного C_3 - C_4 галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00145] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3

выбранных из N, O и S, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00156] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00157] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой пиридил, необязательно замещен одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00158] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_3 представляет собой пиридил, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

[00159] В некоторых вариантах осуществления, R_4 представляет собой прямой C_1 - C_6 алкил или разветвленный C_3 - C_6 алкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил), прямой C_1 - C_6 галогеналкил или разветвленный C_3 - C_6 галогеналкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямой C_1 - C_6 алкокси или разветвленный C_3 - C_6 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси), прямой C_1 - C_6 галогеналкокси или разветвленный C_3 - C_6 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH или галоген (*например*, F, Cl, Br или I).

[00160] В некоторых вариантах осуществления, R_4 представляет собой прямой C_1 - C_6 алкил или разветвленный C_3 - C_6 алкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил), прямой C_1 - C_6 галогеналкил или разветвленный C_3 - C_6 галогеналкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) или галоген (*например*, F, Cl, Br или I).

[00161] В некоторых вариантах осуществления, R_4 представляет собой прямой C_1 - C_6 алкил или разветвленный C_3 - C_6 алкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил).

[00162] В некоторых вариантах осуществления, R_4 представляет собой прямой C_1 - C_4 алкил или разветвленный C_3 - C_4 алкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил).

[00163] В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой .

[00164] В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой фениленил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1 - C_6 алкила или разветвленного C_3 - C_6 алкила (*например*, метила,

этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH или галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00165] В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой фениленил замещенный двумя заместителями, присоединенными к соседним атомам углерода в фениленильном кольце, и два заместителя, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

[00166] В некоторых вариантах осуществления, R₅ и R₆ каждый представляет собой H.

[00167] В некоторых вариантах осуществления, один из R₅ и R₆ представляет собой прямой C₁-C₆ алкил или разветвленный C₃-C₆ алкил (*например*, метил, этил, пропи́л, *и*-пропи́л, *н*-бути́л, *и*-бути́л, *втор*-бути́л, *трет*-бути́л, пенти́л или гекси́л), прямой C₁-C₆ галогеналки́л или разветвленный C₃-C₆ галогеналки́л (*например*, метил, этил, пропи́л, *и*-пропи́л, *н*-бути́л, *и*-бути́л, *втор*-бути́л, *трет*-бути́л, пенти́л или гекси́л, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямой C₁-C₆ алкокси или разветвленный C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси), прямой C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленный C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH или галоген (*например*, F, Cl, Br или I).

[00168] В некоторых вариантах осуществления, R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалки́л (*например*, циклопропи́л, циклобути́л, циклопенти́л или циклогекси́л), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алки́ла или разветвленного C₃-C₆ алки́ла (*например*, метила, этила, пропи́ла, *и*-пропи́ла, *н*-бути́ла, *и*-бути́ла, *втор*-бути́ла, *трет*-бути́ла, пенти́ла или гекси́ла), прямого C₁-C₆ галогеналки́ла или разветвленного C₃-C₆ галогеналки́ла (*например*, метила, этила, пропи́ла, *и*-пропи́ла, *н*-бути́ла, *и*-бути́ла, *втор*-бути́ла, *трет*-бути́ла, пенти́ла или гекси́ла, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-

бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс), прямого C₁-C₆ галогеналкокс или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокс (*например*, метокс, этокс, пропокс, *и*-пропокс, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс, *трет*-бутокс, пентокс или гексилокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00169] В некоторых вариантах осуществления, R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокс или разветвленного C₃-C₄ алкокс (*например*, метокс, этокс, пропокс, *и*-пропокс, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс), прямого C₁-C₄ галогеналкокс или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокс (*например*, метокс, этокс, пропокс, *и*-пропокс, *н*-бутокс, *и*-бутокс, *втор*-бутокс или *трет*-бутокс, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH и галогена (*например*, F, Cl, Br или I).

[00170] В некоторых вариантах осуществления, R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил), необязательно замещенный одним или несколькими из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила).

[00171] В некоторых вариантах осуществления, R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещен одним или двумя прямым C₁-C₆ алкилом или разветвленным C₃-C₆ алкилом (*например*, метилом, этилом, пропилом, *и*-пропилом, *н*-бутилом, *и*-бутилом, *втор*-бутилом, *трет*-бутилом, пентилом или гексилом).

[00172] В некоторых вариантах осуществления, R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенным одним или двумя прямым C₁-C₄ алкилом или разветвленным C₃-C₄ алкилом (метилом, этилом, пропилом, *и*-пропилом, *н*-бутилом, *и*-бутилом, *втор*-бутилом или *трет*-бутилом).

[00173] В некоторых вариантах осуществления, R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

[00174] В некоторых вариантах осуществления, T представляет собой C(O)OH.

[00175] В некоторых вариантах осуществления, T представляет собой (CH₂)NHS(O)₂-(C₁-C₆ алкил).

[00176] В некоторых вариантах осуществления, T представляет собой гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S,

необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₆ алкила или разветвленного C₃-C₆ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила), прямого C₁-C₆ галогеналкила или разветвленного C₃-C₆ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила, *трет*-бутила, пентила или гексила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₆ алкокси или разветвленного C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси), прямого C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I) и оксо (*т.е.*, =O).

[00177] В некоторых вариантах осуществления, Т представляет собой гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C₁-C₄ алкила или разветвленного C₃-C₄ алкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила), прямого C₁-C₄ галогеналкила или разветвленного C₃-C₄ галогеналкила (*например*, метила, этила, пропила, *и*-пропила, *н*-бутила, *и*-бутила, *втор*-бутила или *трет*-бутила, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галогена (*например*, F, Cl, Br или I) и оксо (*т.е.*, =O).

[00178] В некоторых вариантах осуществления, Т представляет собой гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00179] В некоторых вариантах осуществления, Т представляет собой гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00180] В некоторых вариантах осуществления, Т представляет собой гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, оксадиазолонила и тиадиазолонила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00181] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₇

[00183] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₇ представляет собой прямой C₁-C₄ алкил или разветвленный C₃-C₄ алкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *и*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил).

[00184] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R₁₁ представляет собой прямой C₁-C₆ алкил или разветвленный C₃-C₆ алкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил), прямой C₁-C₆ галогеналкил или разветвленный C₃-C₆ галогеналкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямой C₁-C₆ алкокси или разветвленный C₃-C₆ алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси), прямой C₁-C₆ галогеналкокси или разветвленный C₃-C₆ галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, пентокси или гексилокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галоген (*например*, F, Cl, Br или I), NH₂, NH-(C₁-C₆ алкил) (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил), N(C₁-C₆ алкил)₂ (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил или гексил), CN, NO₂ или C₃-C₆ циклоалкил (*например*,

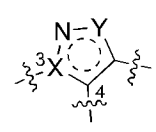
циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил).

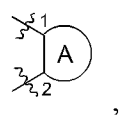
[00185] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_{11} представляет собой прямой C_1 - C_4 алкил или разветвленный C_3 - C_4 алкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), прямой C_1 - C_4 галогеналкил или разветвленный C_3 - C_4 галогеналкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямой C_1 - C_4 алкокси или разветвленный C_3 - C_4 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), прямой C_1 - C_4 галогеналкокси или разветвленный C_3 - C_4 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), OH, галоген (*например*, F, Cl, Br или I), NH_2 , NH -(C_1 - C_4 алкил) (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), N -(C_1 - C_4 алкил) $_2$ (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), CN, O_2 или C_3 - C_6 циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил).

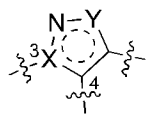
[00186] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_{11} представляет собой прямой C_1 - C_4 алкил или разветвленный C_3 - C_4 алкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил), прямой C_1 - C_4 галогеналкил или разветвленный C_3 - C_4 галогеналкил (*например*, метил, этил, пропил, *и*-пропил, *н*-бутил, *и*-бутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)), прямой C_1 - C_4 алкокси или разветвленный C_3 - C_4 алкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси), прямой C_1 - C_4 галогеналкокси или разветвленный C_3 - C_4 галогеналкокси (*например*, метокси, этокси, пропокси, *и*-пропокси, *н*-бутокси, *и*-бутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси, каждый из которых замещен одним или несколькими галогенами (*например*, F, Cl)) или галоген (*например*, F, Cl, Br или I).

[00187] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_{11} представляет собой F.

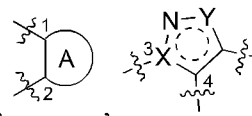
[00188] В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере один R_{11} представляет собой F и по меньшей мере один R_{11} представляет собой метил.

[00189] Любая из групп, описанная в настоящем документе для любого из , L, T, R_L , R_C , R_{11} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 и R_7 может быть объединена с любой из групп,

описанных в настоящем документе, для одного или нескольких из остатков ,

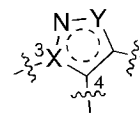


, L, T, R₁, R_C, R₁₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇.



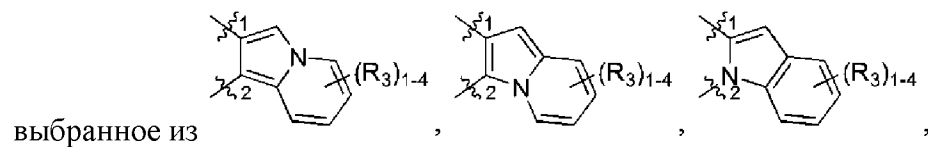
[00190] В некоторых вариантах осуществления, , L, T, R₁, R_C, R₁₁,

R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ и R₇ могут быть объединены следующим образом:

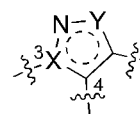
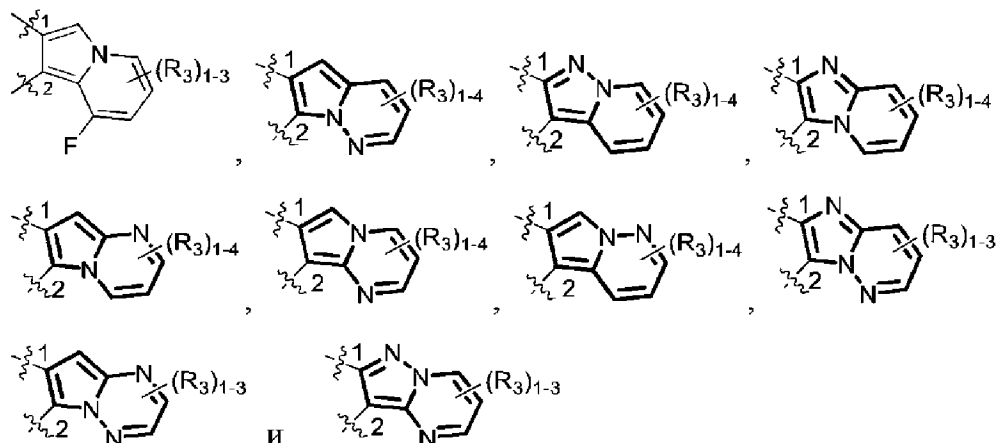


[00191] (A-1') В некоторых вариантах осуществления, представляет

собой ; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

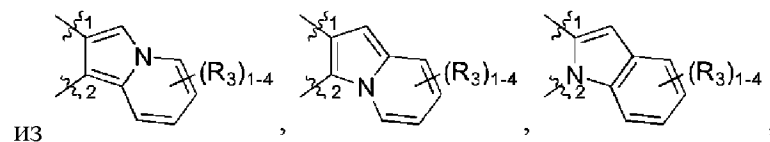


выбранное из

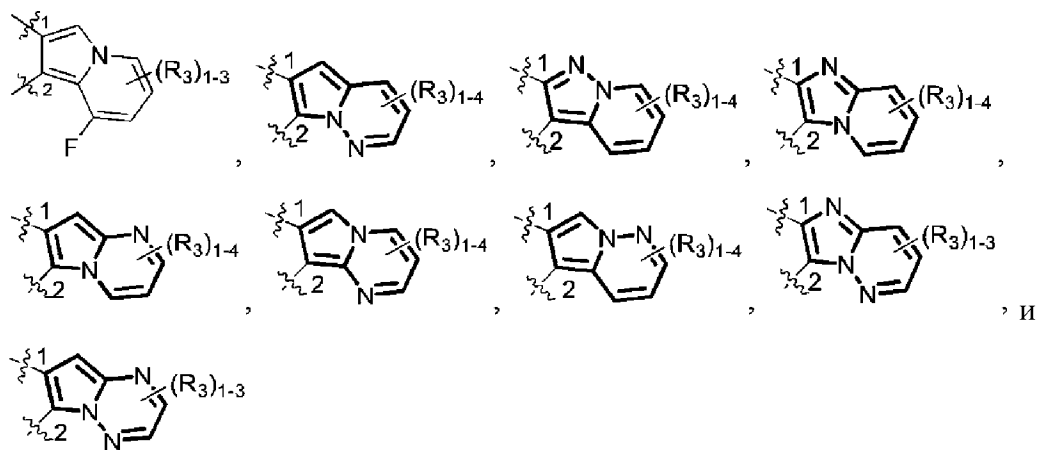


[00192] (A-1) В некоторых вариантах осуществления, представляет собой

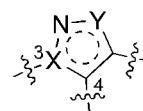
; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



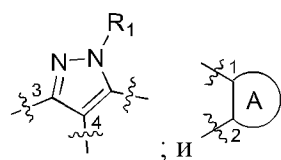
из



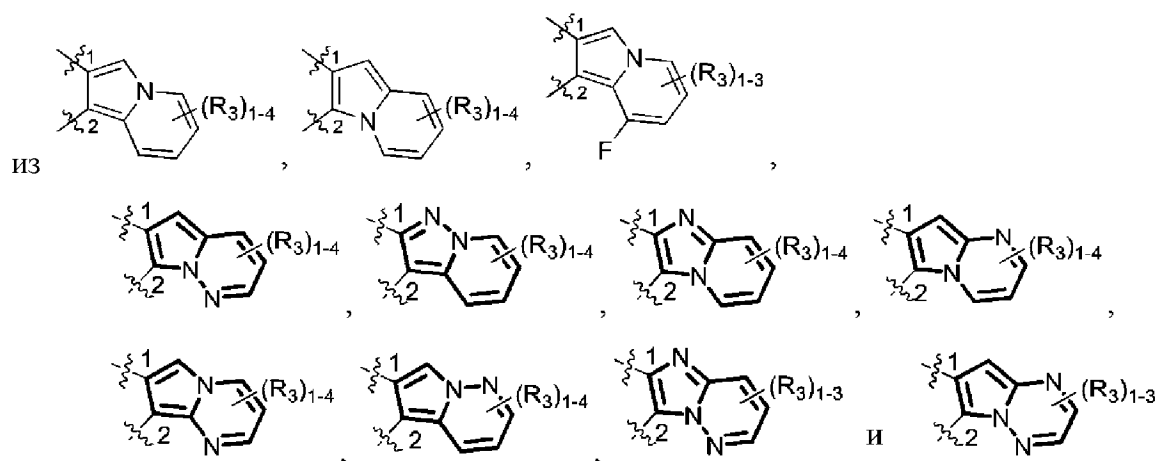
[00193] (A-2) В некоторых вариантах осуществления,



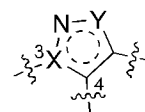
представляет собой



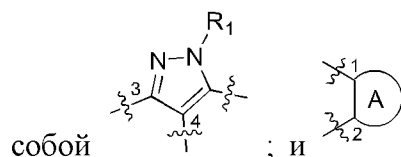
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



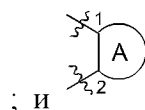
[00194] (A-3') В некоторых вариантах осуществления,



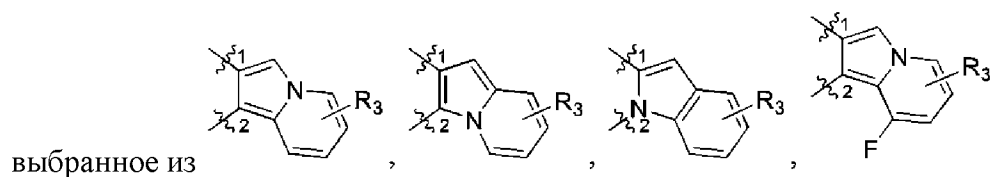
представляет



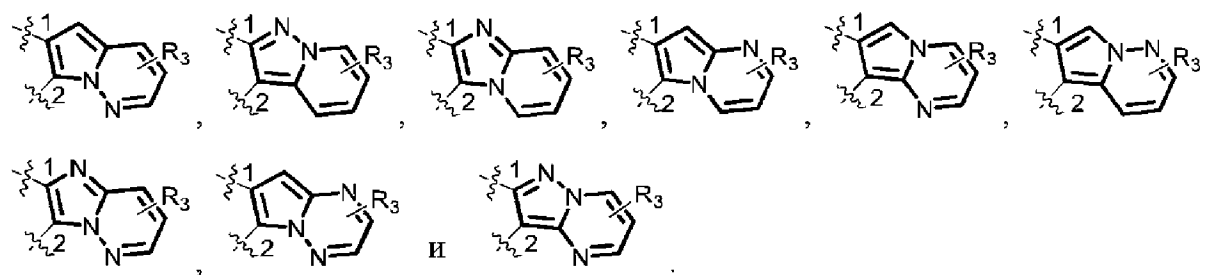
собой



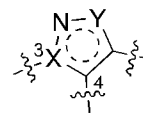
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,



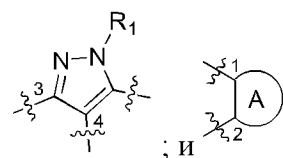
выбранное из



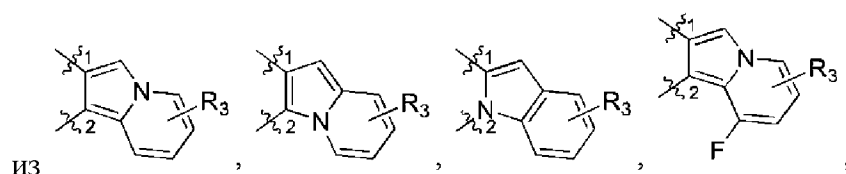
[00195] (A-3) В некоторых вариантах осуществления,



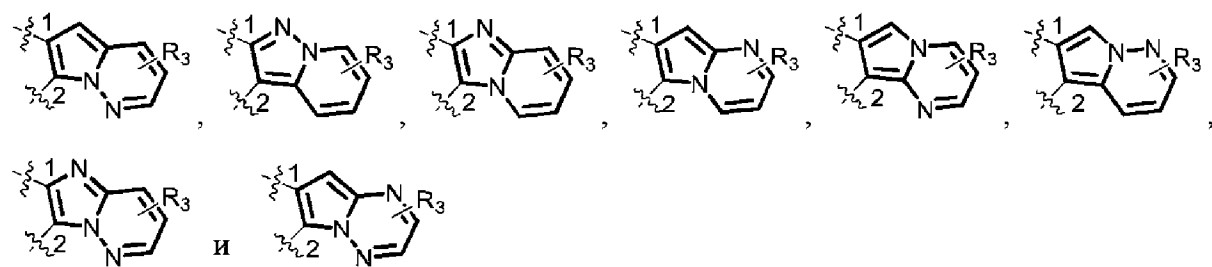
представляет собой



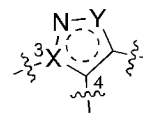
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



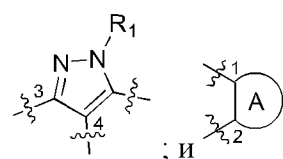
из



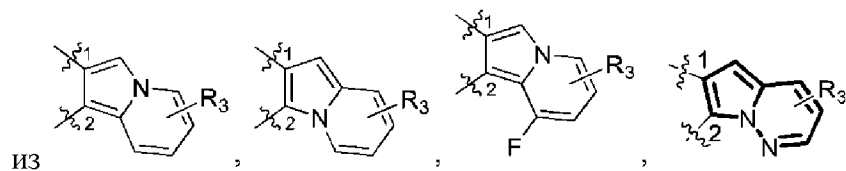
[00196] (A-4) В некоторых вариантах осуществления,



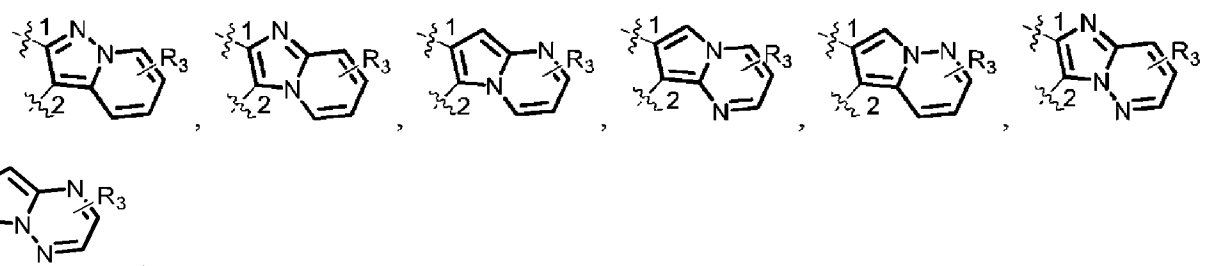
представляет собой



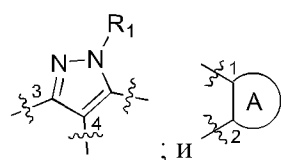
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



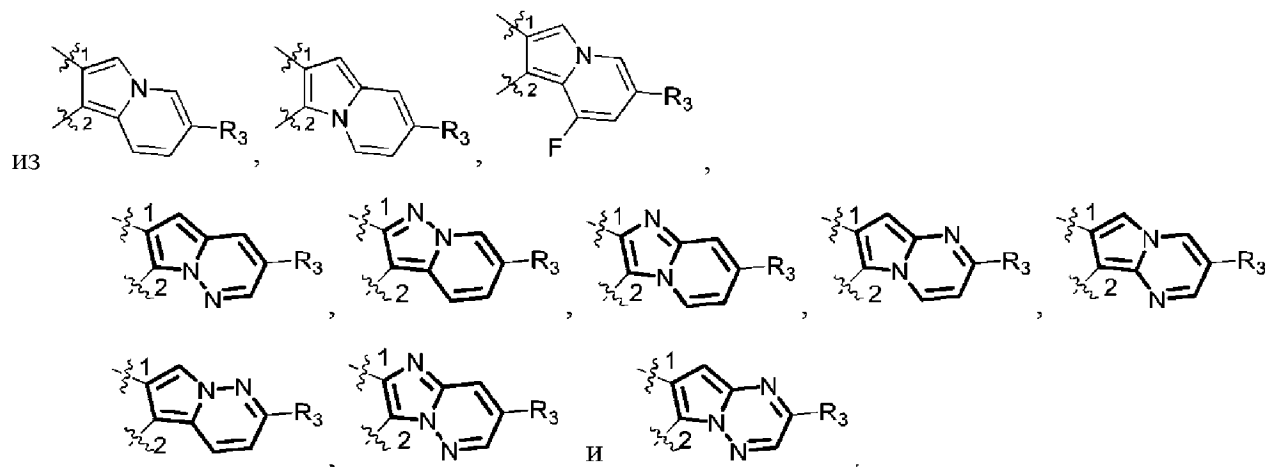
из



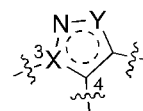
и



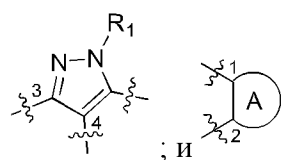
; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



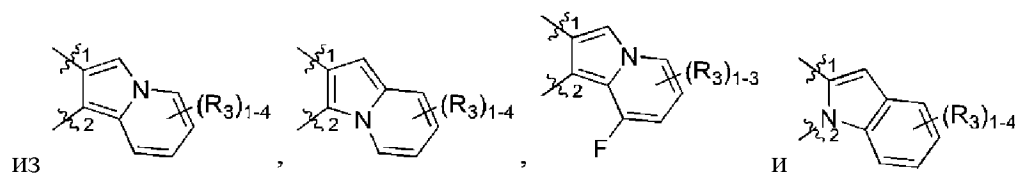
[00200] (A-7) В некоторых вариантах осуществления,



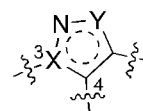
представляет собой



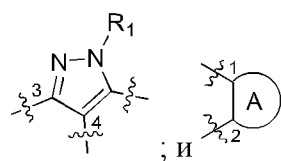
; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



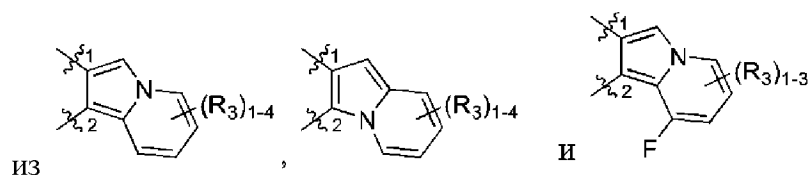
[00201] (A-8) В некоторых вариантах осуществления,



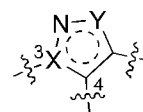
представляет собой



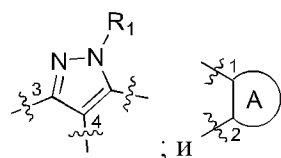
; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



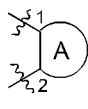
[00202] (A-9) В некоторых вариантах осуществления,



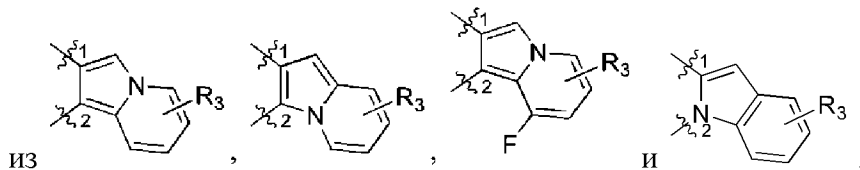
представляет собой



; и

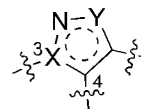


представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



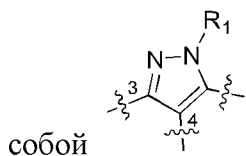
из

и



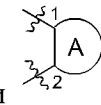
[00203] (A-10) В некоторых вариантах осуществления,

представляет



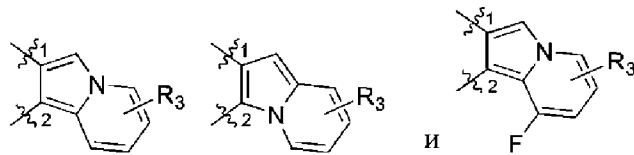
собой

; и

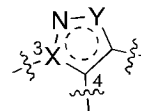


представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

выбранное из

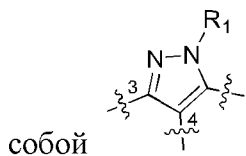


и



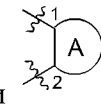
[00204] (A-11) В некоторых вариантах осуществления,

представляет



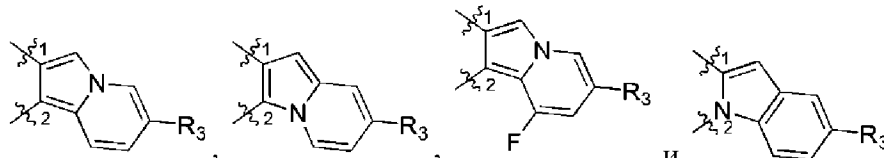
собой

; и

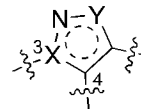


представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

выбранное из

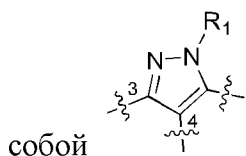


и



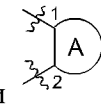
[00205] (A-12) В некоторых вариантах осуществления,

представляет



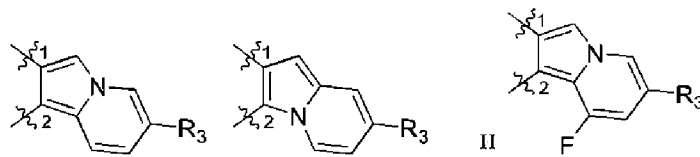
собой

; и



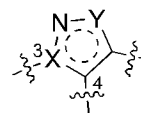
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

выбранное из



и

[00206] (A-13) В некоторых вариантах осуществления,

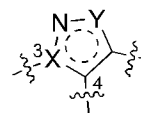


представляет

собой ; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

выбранное из , , , , , II .

[00207] (A-14) В некоторых вариантах осуществления,

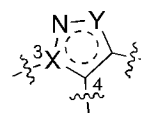


представляет

собой ; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

выбранное из , , , , , , .

[00208] (A-15) В некоторых вариантах осуществления,

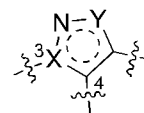


представляет

собой ; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

выбранное из , , , , , II .

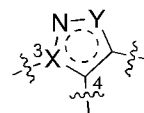
[00209] (A-16') В некоторых вариантах осуществления,



представляет

собой ; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из , и .

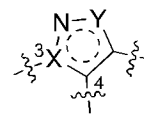
[00210] (A-16) В некоторых вариантах осуществления,



представляет

собой ; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из и .

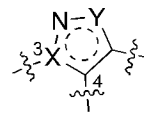
[00211] (A-17') В некоторых вариантах осуществления,



представляет

собой ; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из , и .

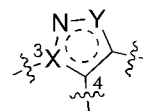
[00212] (A-17) В некоторых вариантах осуществления,



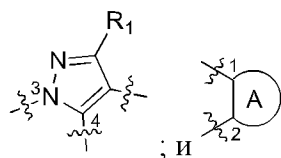
представляет

собой ; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из и .

[00216] (B-1) В некоторых вариантах осуществления,



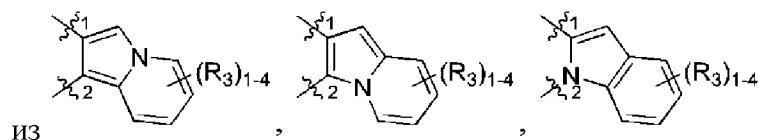
представляет собой



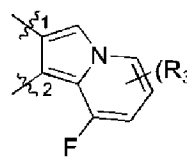
; и



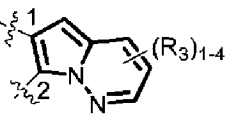
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



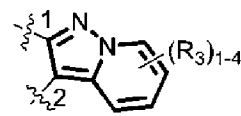
из



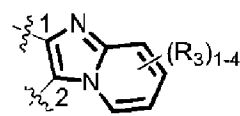
,



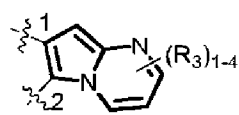
,



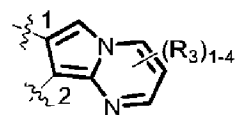
,



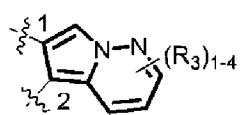
,



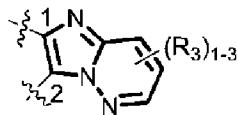
,



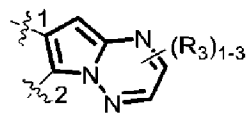
,



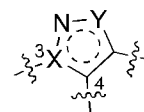
,



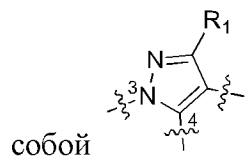
и



[00217] (B-2') В некоторых вариантах осуществления,



представляет



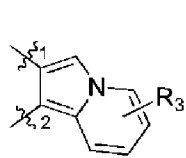
собой

; и

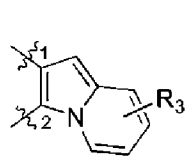


представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

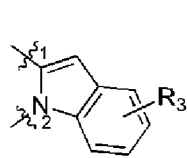
выбранное из



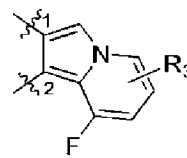
,



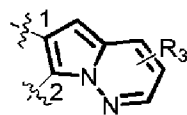
,



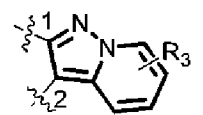
,



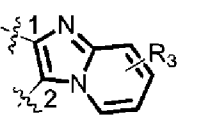
,



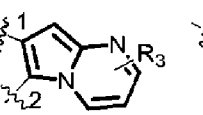
,



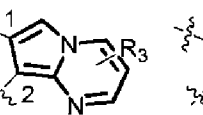
,



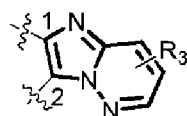
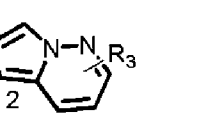
,



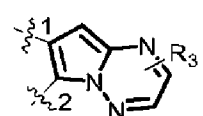
,



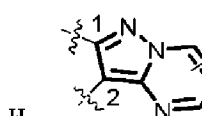
,



,

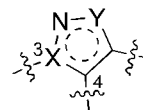


и

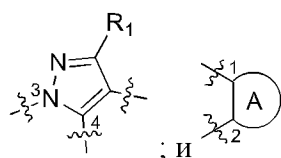


.

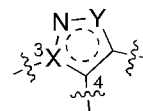
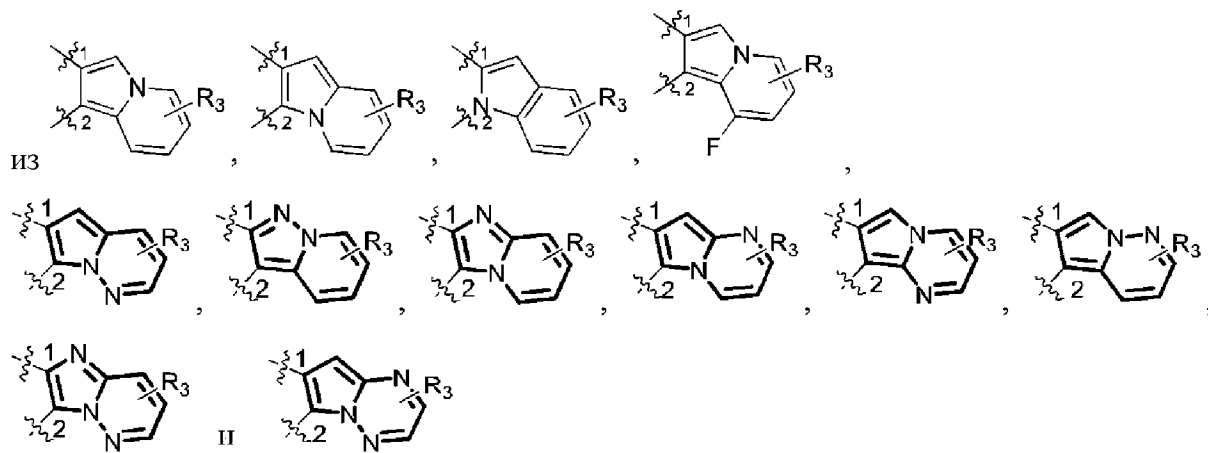
[00218] (B-2) В некоторых вариантах осуществления,



представляет собой

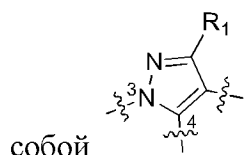


; и представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное

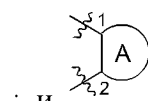


[00219] (B-3') В некоторых вариантах осуществления,

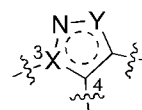
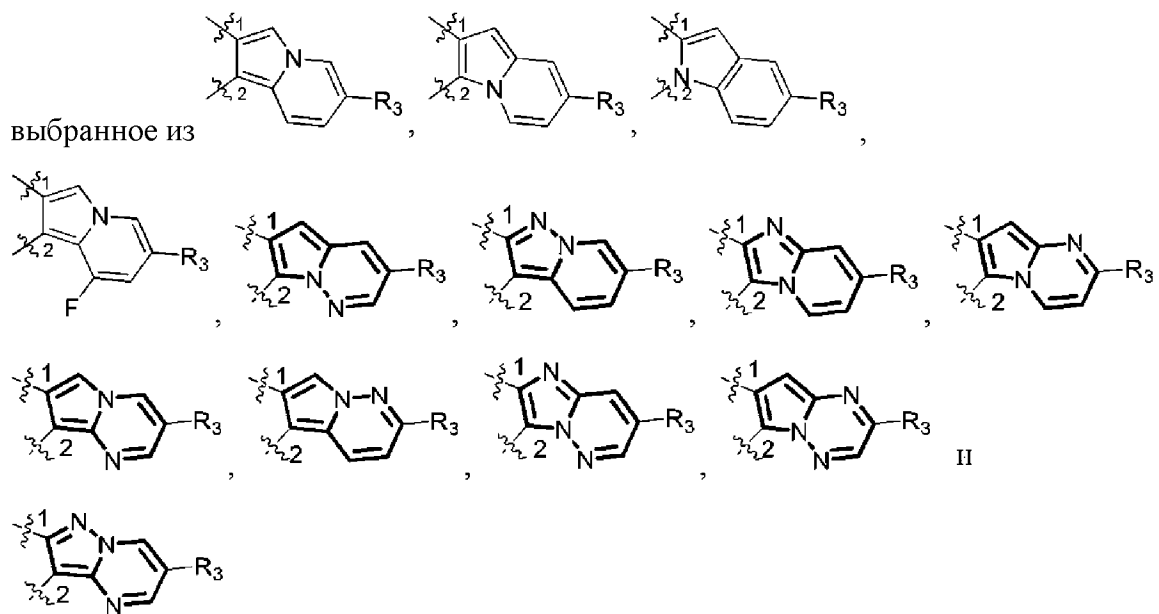
представляет



собой

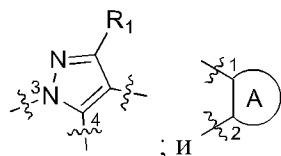


представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

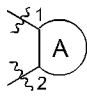


[00220] (B-3) В некоторых вариантах осуществления,

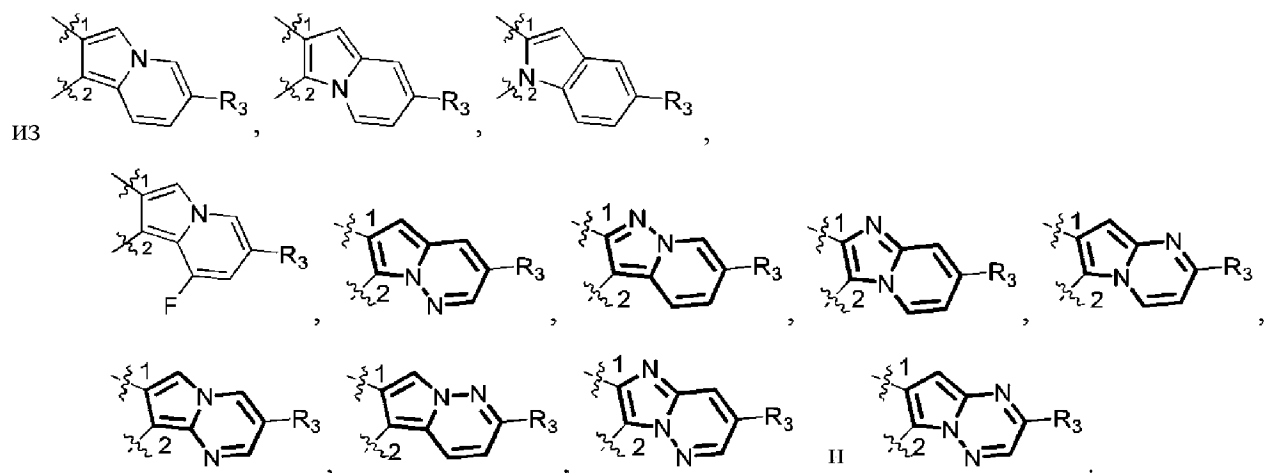
представляет собой



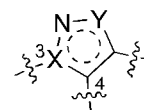
; и



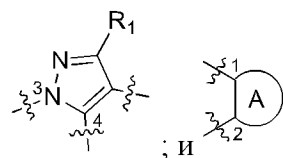
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



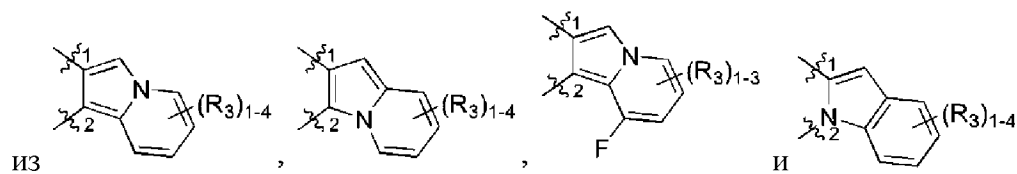
[00221] (B-4) В некоторых вариантах осуществления,



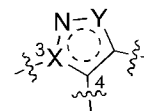
представляет собой



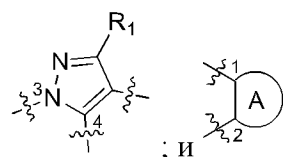
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



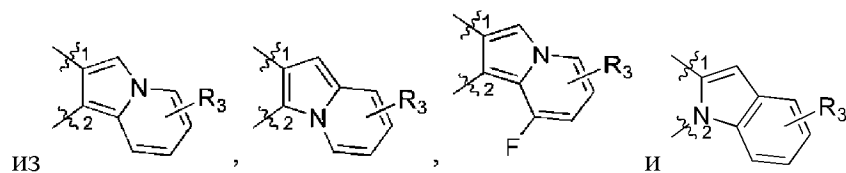
[00222] (B-5) В некоторых вариантах осуществления,



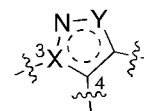
представляет собой



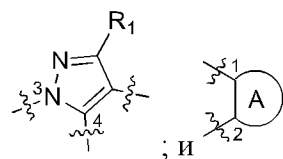
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



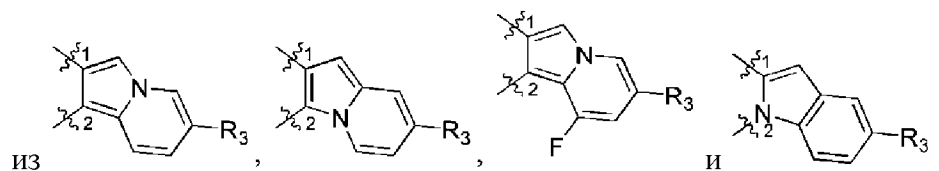
[00223] (B-6) В некоторых вариантах осуществления,



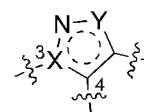
представляет собой



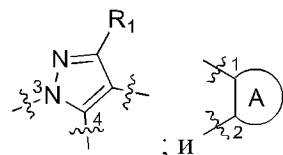
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



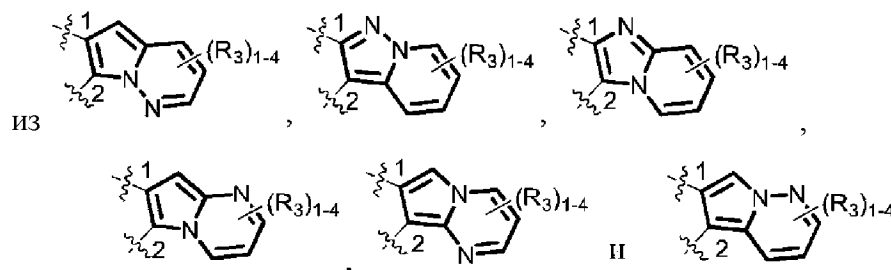
[00224] (B-7) В некоторых вариантах осуществления,



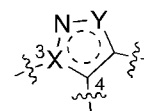
представляет собой



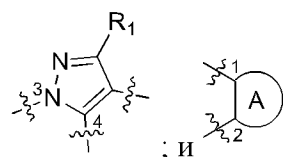
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



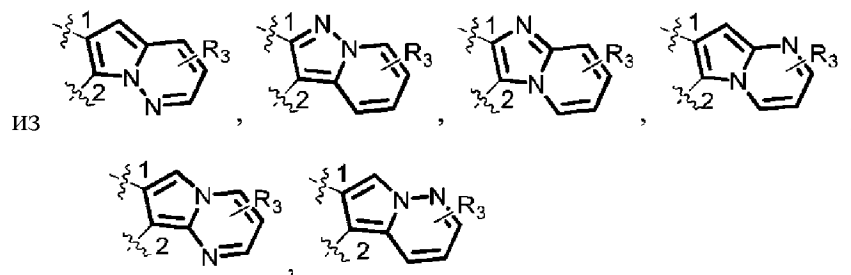
[00225] (B-8) В некоторых вариантах осуществления,



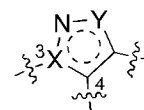
представляет собой



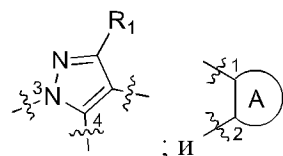
представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное



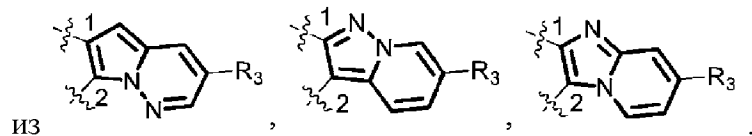
[00226] (B-9) В некоторых вариантах осуществления,

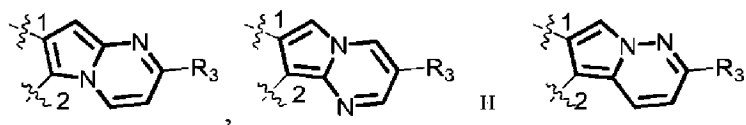


представляет собой

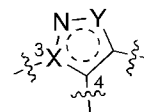


представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное

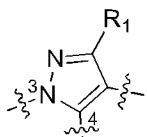


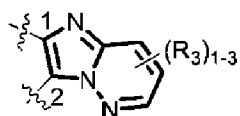
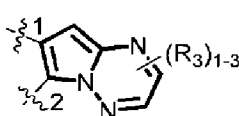
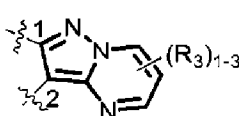


[00227] (B-10') В некоторых вариантах осуществления,

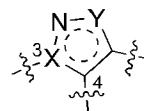


представляет

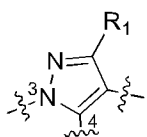
собой  ; и  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

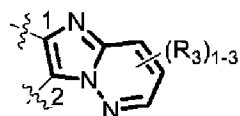
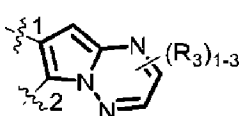
выбранное из  ,  и .

[00228] (B-10) В некоторых вариантах осуществления,

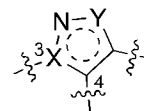


представляет

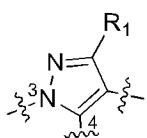
собой  ; и  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

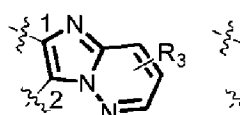
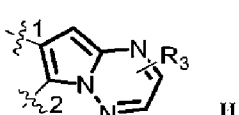
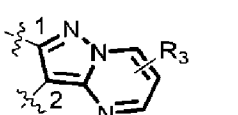
выбранное из  и .

[00229] (B-11') В некоторых вариантах осуществления,

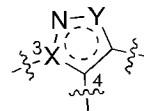


представляет

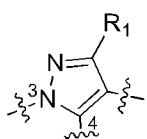
собой  ; и  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

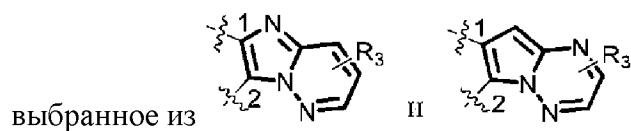
выбранное из  ,  и .

[00230] (B-11) В некоторых вариантах осуществления,

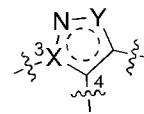


представляет

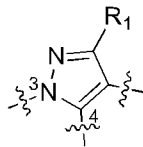
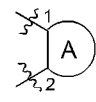
собой  ; и  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

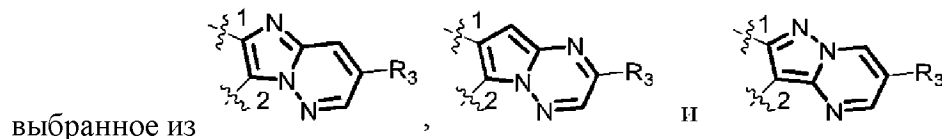


[00231] (B-12') В некоторых вариантах осуществления,

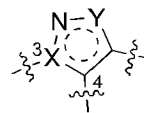


представляет

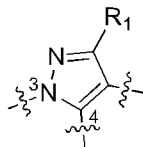
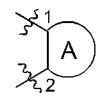
собой  ; и  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,

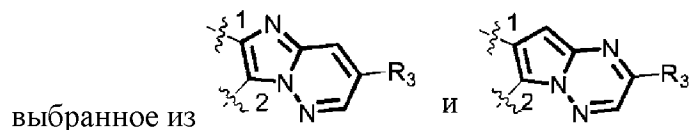


[00232] (B-12) В некоторых вариантах осуществления,

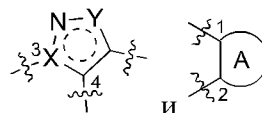


представляет

собой  ; и  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо,



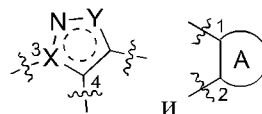
[00233] (C-1) В некоторых вариантах осуществления,



такие, как

описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -фенил, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.

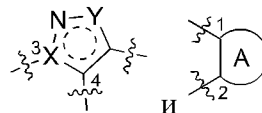
[00234] (C-2) В некоторых вариантах осуществления,



такие, как

описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.

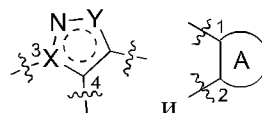
[00235] (C-3) В некоторых вариантах осуществления,



такие, как

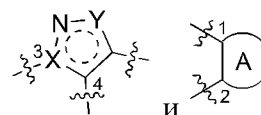
описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -фенил замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF_3 , F и Cl.

[00236] (C-4) В некоторых вариантах осуществления,

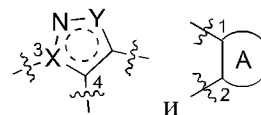


такие, как

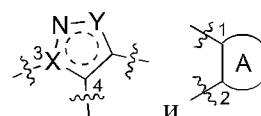
описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой фенил замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.



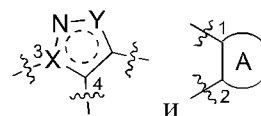
[00237] (C-5) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой фенил замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.



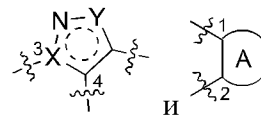
[00238] (C-6) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой фенил замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF_3 , F и Cl.



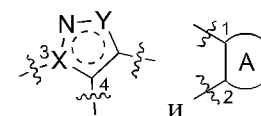
[00239] (C-7) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $CR_C R_C$ -фенил, замещенный одним или двумя заместителями, как описано в настоящем документе.



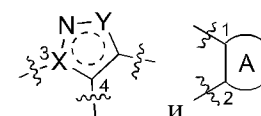
[00240] (C-8) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $CR_C R_C$ -фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.



[00241] (C-9) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $CR_C R_C$ -фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, CF_3 , F и Cl.

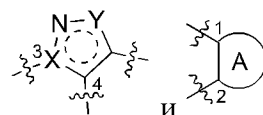


[00242] (C-10) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}-C_3-C_6$ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил), необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

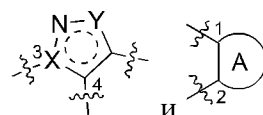


[00243] (C-11) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}-C_3-C_6$ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бициклобутанил,

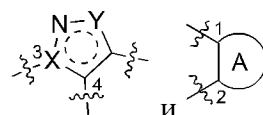
бициклопентанил или бициклогексанил), необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.



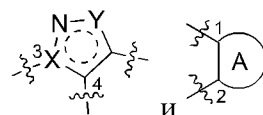
[00244] (C-12) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}-C_3-C_6$ циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бициклобутанил, бициклопентанил или бициклогексанил), необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF_3 , F и Cl.



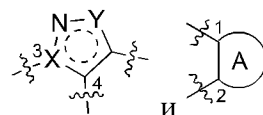
[00245] (C-13) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой циклогексил или бициклопентанил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.



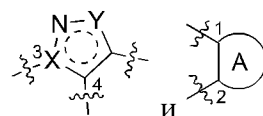
[00246] (C-14) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой циклогексил или бициклопентанил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, как описано в настоящем документе.



[00247] (C-15) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой циклогексил или бициклопентанил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из метила, метокси, CF_3 , F и Cl.

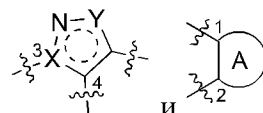


[00248] (C-16) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.

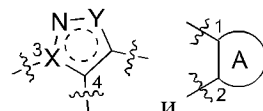


[00249] (C-17) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный

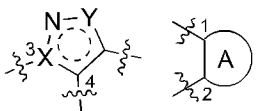
как описано в настоящем документе.



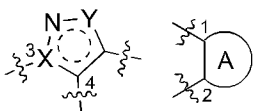
[00250] (C-18) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.



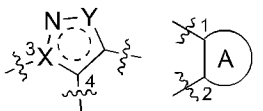
[00251] (C-19) В некоторых вариантах осуществления, и такие, как описаны в любом из (A-1')-(B-12) и R_1 представляет собой гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный как описано в настоящем документе.



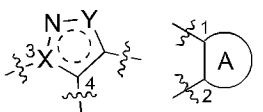
[00252] (D-1) В некоторых вариантах осуществления, и R_1 такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой гетероцикл, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.



[00253] (D-2) В некоторых вариантах осуществления, и R_1 такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой гетероцикл, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.



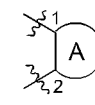
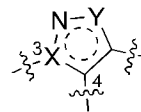
[00254] (D-3) В некоторых вариантах осуществления, и R_1 такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой гетероцикл, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.



[00255] (D-4) В некоторых вариантах осуществления, и R_1 такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой гетероарил,

содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

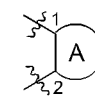
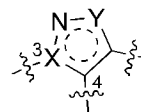
[00256] (D-5) В некоторых вариантах осуществления,



и R_1 такие,

как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

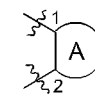
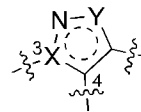
[00257] (D-6) В некоторых вариантах осуществления,



и R_1 такие,

как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

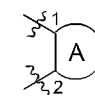
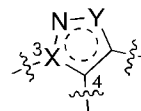
[00258] (D-7) В некоторых вариантах осуществления,



и R_1 такие,

как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой гетероарил, содержащий два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

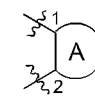
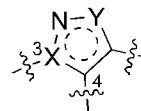
[00259] (D-8) В некоторых вариантах осуществления,



и R_1 такие,

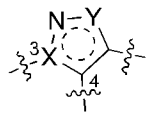
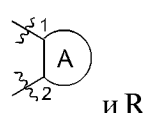
как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой индазолил или имидазопиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

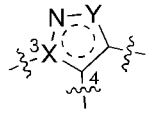
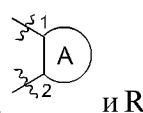
[00260] (D-9) В некоторых вариантах осуществления,

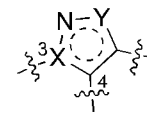
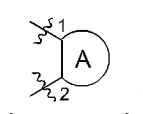


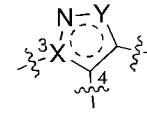
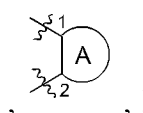
и R_1 такие,

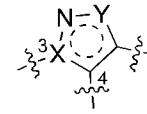
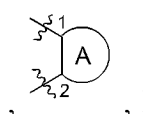
как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R_2 представляет собой спиро-, мостиковый или моно- C_3 - C_{10} циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, каждым из которых может быть спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил) необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

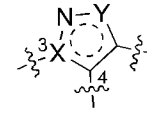
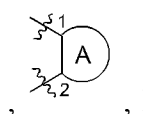
[00261] (D-10) В некоторых вариантах осуществления, ,  и R₁ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R₂ представляет собой бициклооктанил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00262] (D-11) В некоторых вариантах осуществления, ,  и R₁ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(C-19) и R₂ представляет собой фенил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

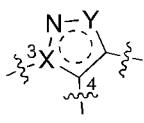
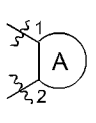
[00263] (E-1) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой спиро-, мостиковый или моно-C₃-C₁₀ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, каждым из которых может быть спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил) необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00264] (E-2) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой фенил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

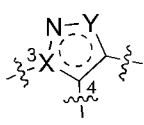
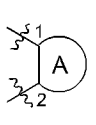
[00265] (E-3) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00266] (E-4) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероциклил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3

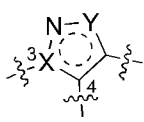
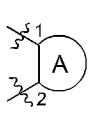
гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00267] (E-5) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂

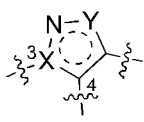
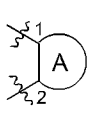
такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероцикл, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00268] (E-6) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂

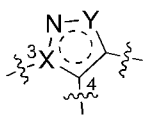
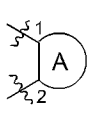
такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероцикл, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00269] (E-7) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂

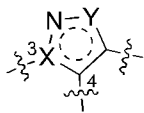
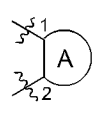
такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

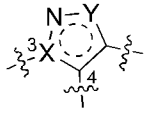
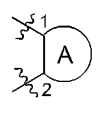
[00270] (E-8) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂

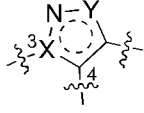
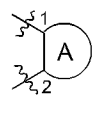
такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

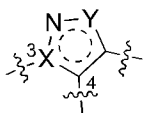
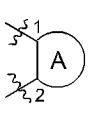
[00271] (E-9) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂

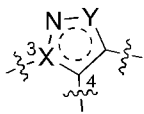
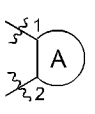
такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

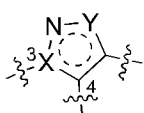
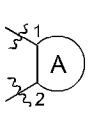
[00272] (E-10) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00273] (E-11) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

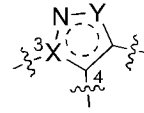
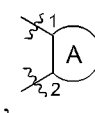
[00274] (E-12) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁ и R₂ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(D-11) и по меньшей мере один R₃ представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

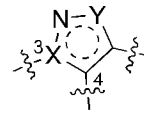
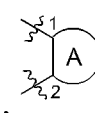
[00275] (F-1) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁, R₂ и R₃ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(E-12) и L представляет собой  и R₅ и R₆ каждый представляет собой H.

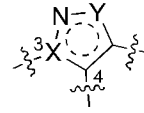
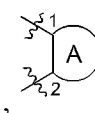
[00276] (F-2) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁, R₂ и R₃ такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(E-12) и L представляет собой  и R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил (*например*, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил) необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

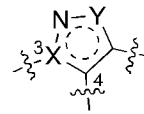
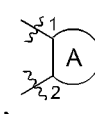
[00277] (F-3) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁, R₂ и R₃

такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(E-12) и L представляет собой  и R₅ и R₆, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00278] (G-1) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ и L такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(F-3) и T представляет собой гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00279] (G-2) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ и L такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(F-3) и T представляет собой гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00280] (G-3) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ и L такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(F-3) и T представляет собой гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

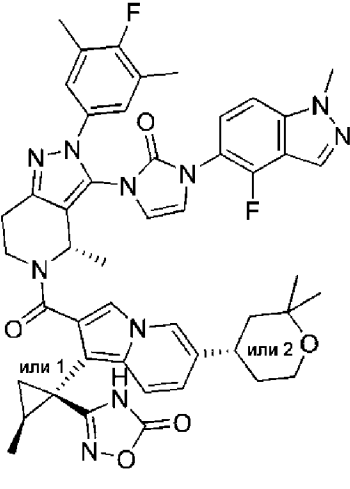
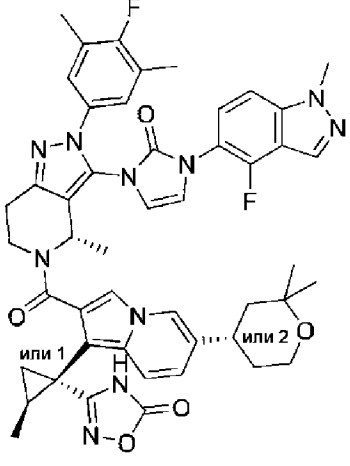
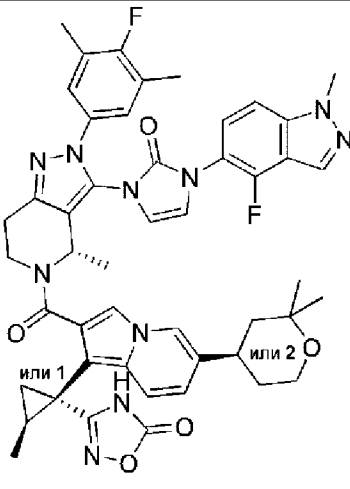
[00281] (G-4) В некоторых вариантах осуществления, , , R₁, R₂, R₃, R₅, R₆ и L такие, как описано, как применяется в любом из (A-1')-(F-3) и T представляет собой гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, оксадиазолонила и тиадиазолонила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, как описано в настоящем документе.

[00282] Неограничивающие иллюстративные соединения заявки перечислены в таблице А. Как показано в таблице А, других таблицах соединений, примерах, схемах и соединениях по всей настоящей заявке, «или 1» (или «Или 1») и «или 2» (или «Или 2») указывают на одну стереоизомерную конфигурацию, хотя абсолютная стереохимия

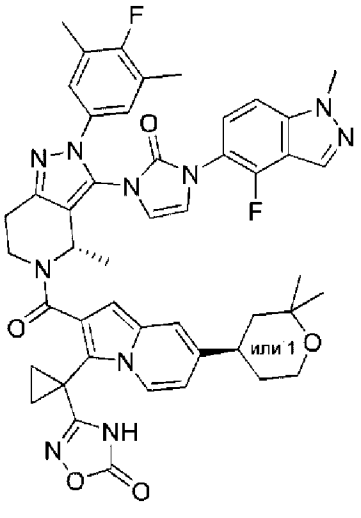
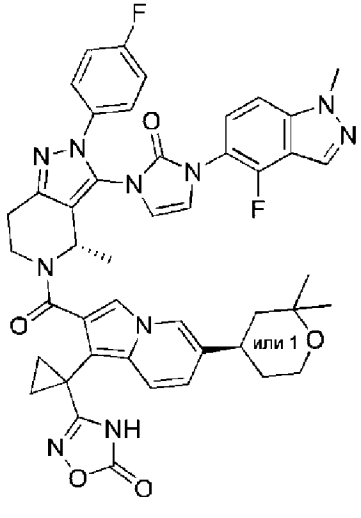
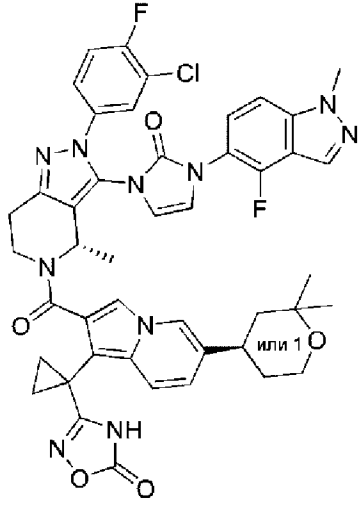
указанного хирального атома углерода не определена, а «&1» указывает на смесь стереоизомеров указанного хирального атома углерода.

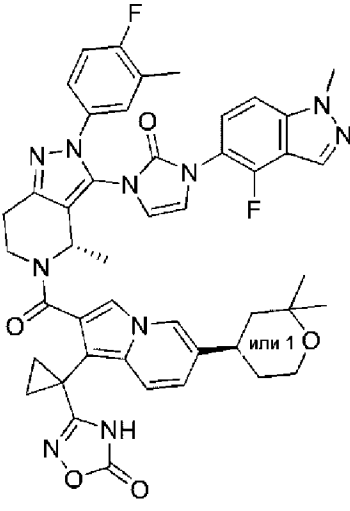
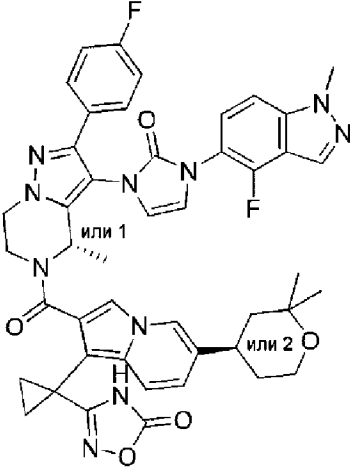
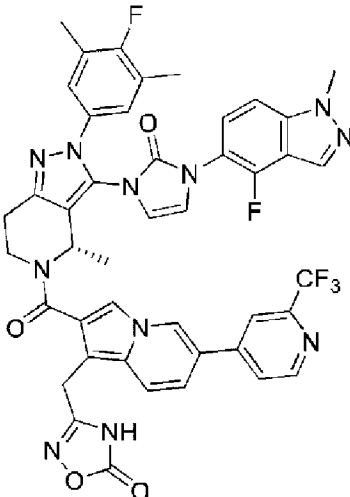
Таблица А

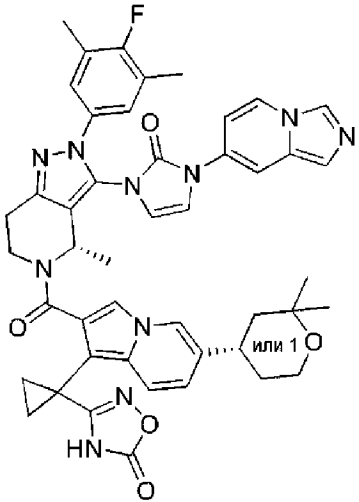
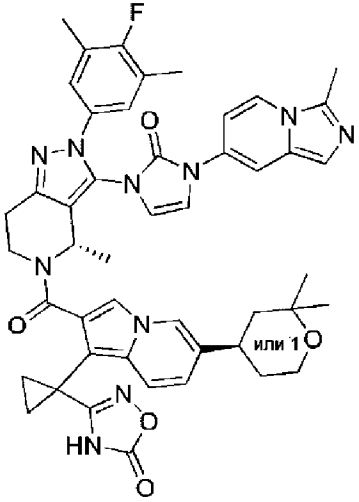
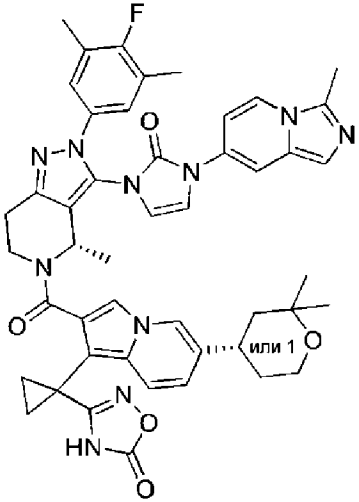
№ соед.	Структура	Химическое наименование
1		(S)-3-(1-(6-(2,2-диметилморфолино)-2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
2		(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
3		3-((1R,2S)-1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

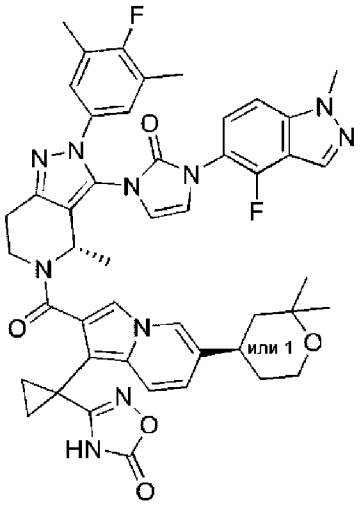
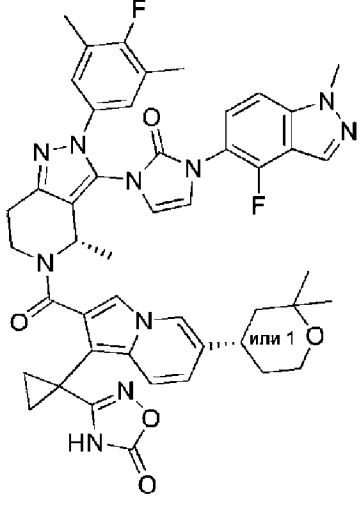
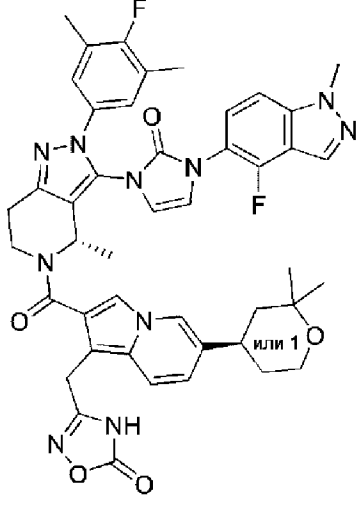
№ соед.	Структура	Химическое наименование
4		3-((1R,2S)-1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
5		3-((1S,2S)-1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
6		3-((1S,2S)-1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
7		(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
8		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
9		3-(1-(7-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

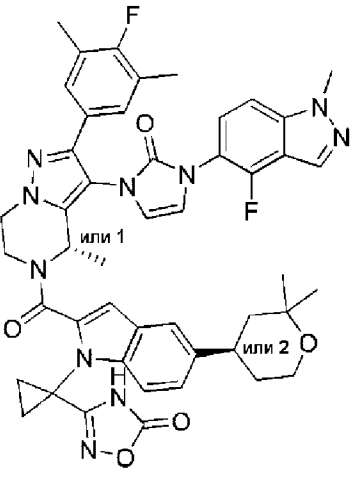
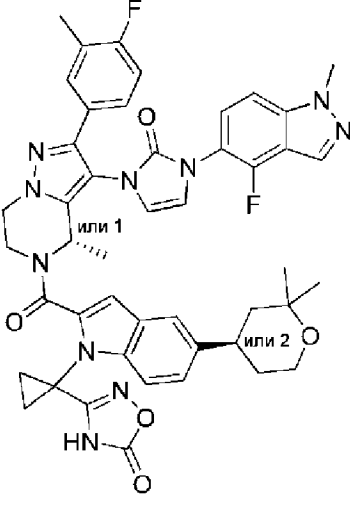
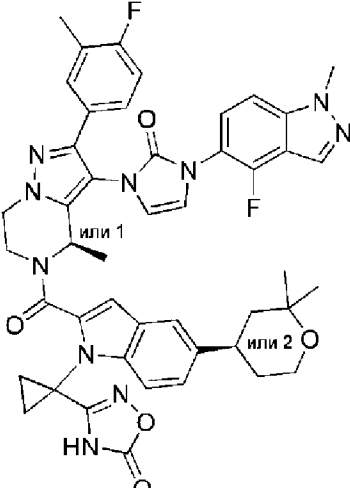
№ соед.	Структура	Химическое наименование
10		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
11		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-(((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
12		3-(1-(2-((S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

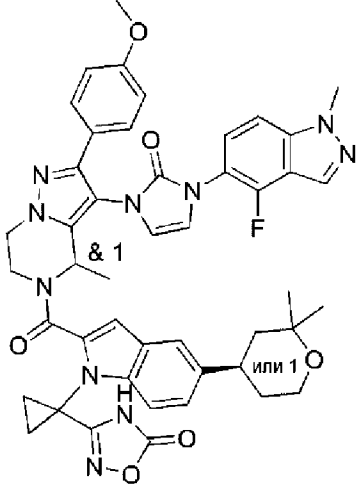
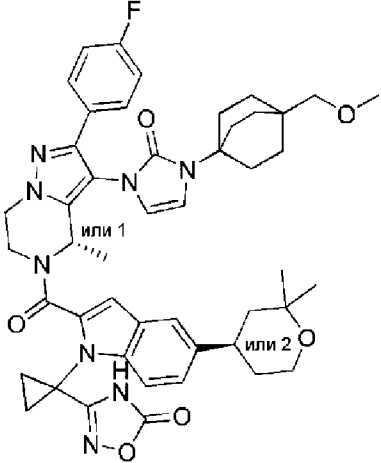
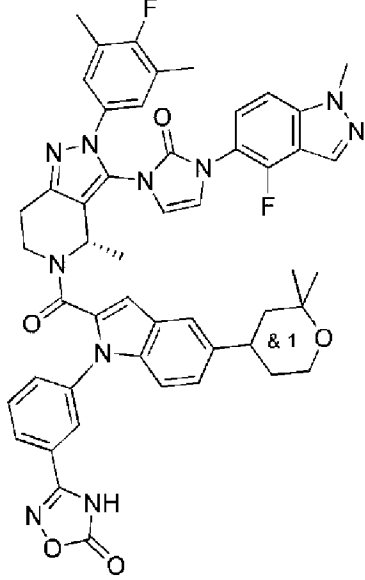
№ соед.	Структура	Химическое наименование
13		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
14		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
15		(S)-3-((2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-(2-(трифторметил)пиридин-4-ил)индолизин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
16		3-(1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(3-(имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
17		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(3-(3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
18		3-(1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(3-(3-метилимидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

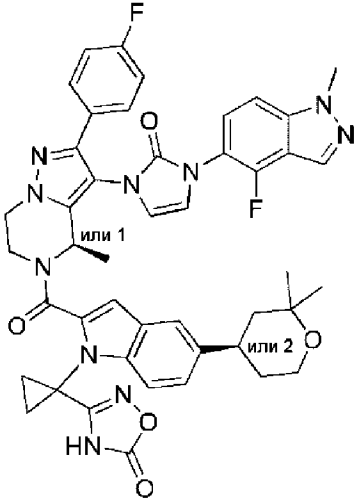
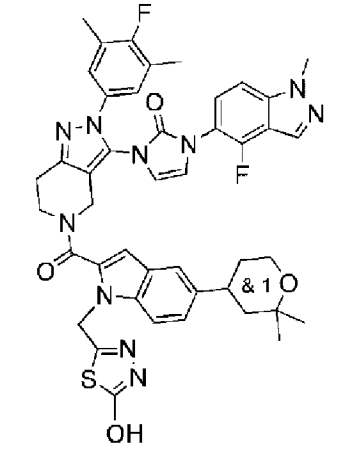
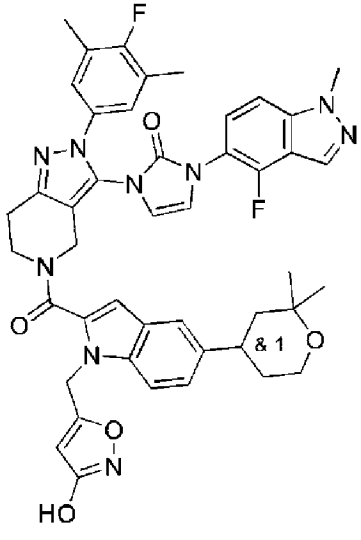
№ соед.	Структура	Химическое наименование
19		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
20		3-(1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
21		3-((6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

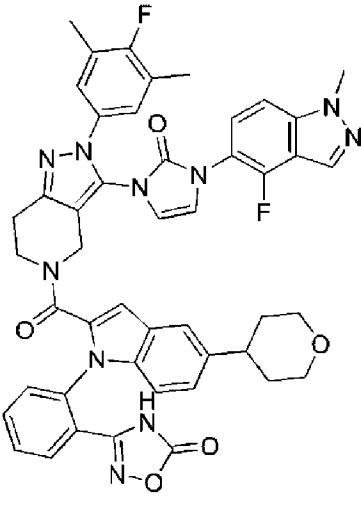
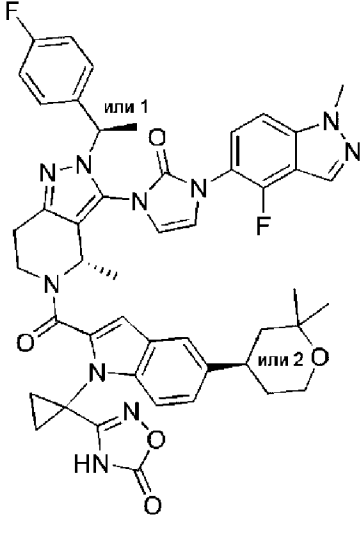
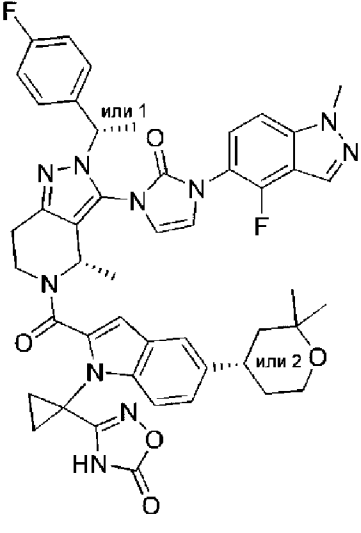
№ соед.	Структура	Химическое наименование
22		3-(((6-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
23		3-(1-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
24		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

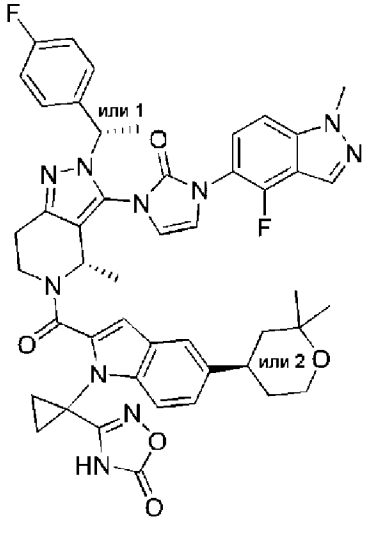
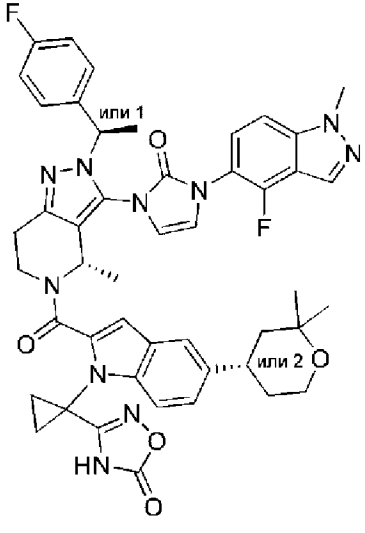
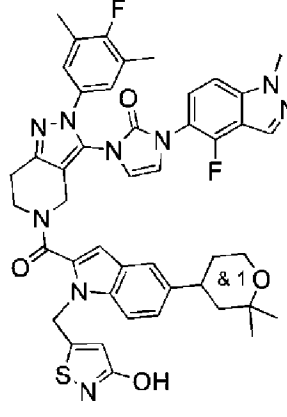
№ соед.	Структура	Химическое наименование
25		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
26		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
27		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

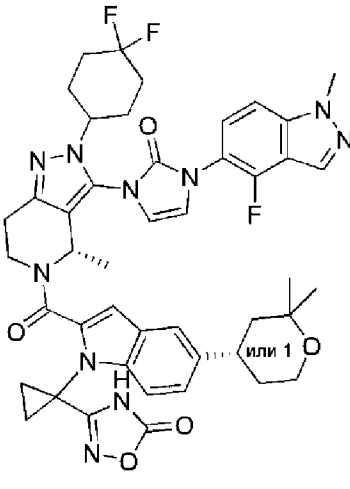
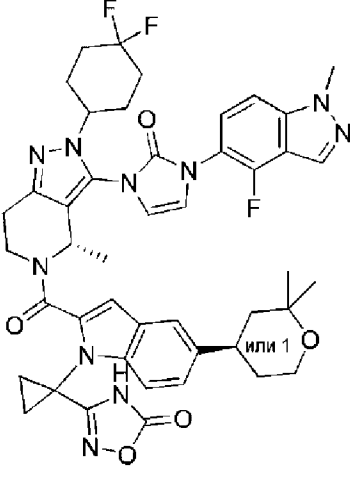
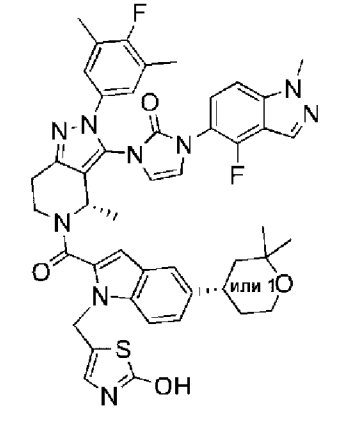
№ соед.	Структура	Химическое наименование
28		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-метоксифенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
29		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-2-(4-фторфенил)-3-(3-(4-(метоксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
30		3-(3-(5-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

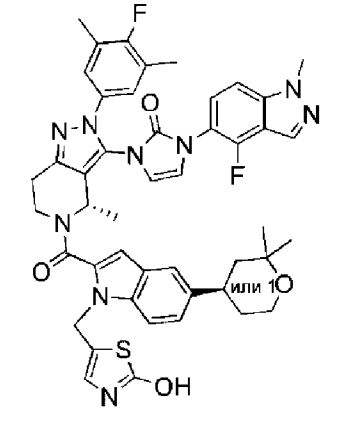
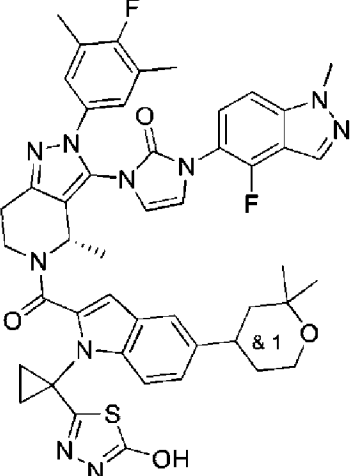
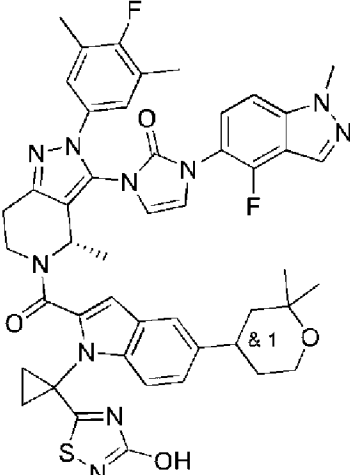
№ соед.	Структура	Химическое наименование
31		3-(1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
32		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
33		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

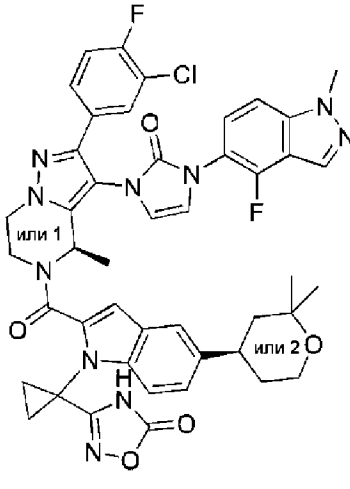
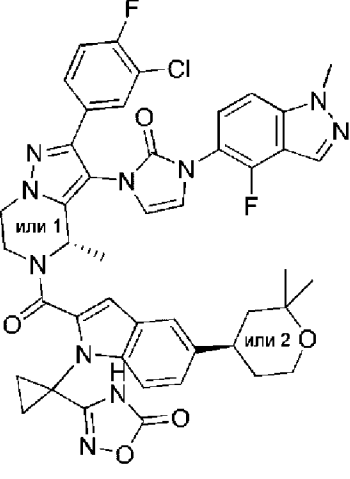
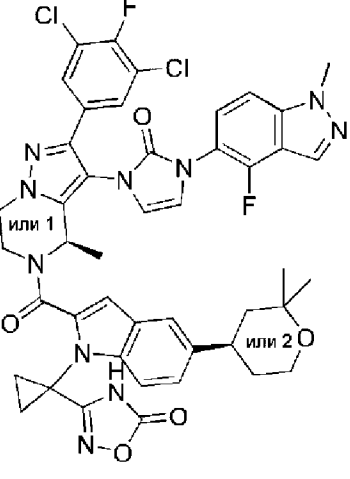
№ соед.	Структура	Химическое наименование
34		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
35		1-(5-(5-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-((5-гидрокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)метил)-1Н-индол-2-карбонил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он
36		1-(5-(5-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-((3-гидроксиизоксазол-5-ил)метил)-1Н-индол-2-карбонил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
37		3-(2-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)фенил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
38		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
39		3-(1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

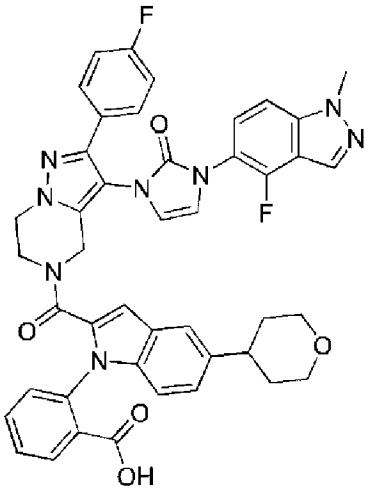
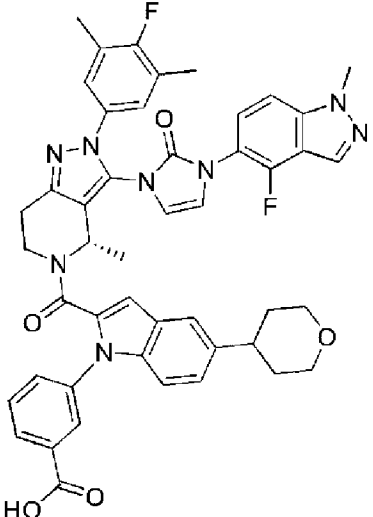
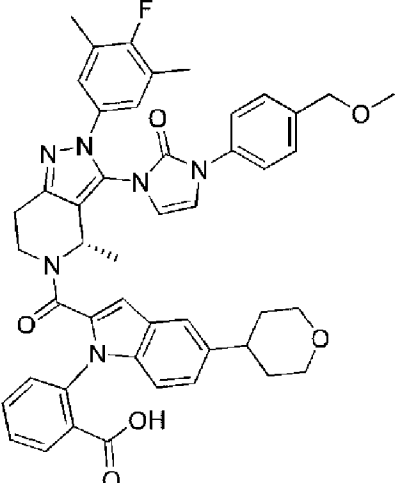
№ соед.	Структура	Химическое наименование
40		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)этил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
41		3-(1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
42		1-(5-(5-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-((3-гидроксиизотиазол-5-ил)метил)-1Н-индол-2-карбонил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он

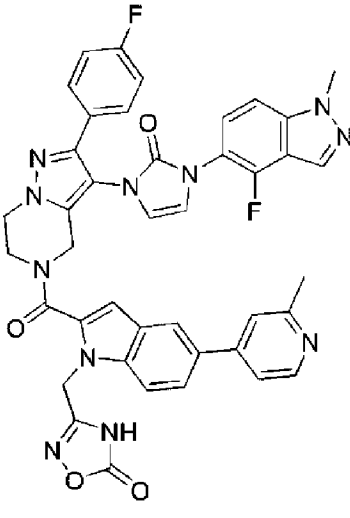
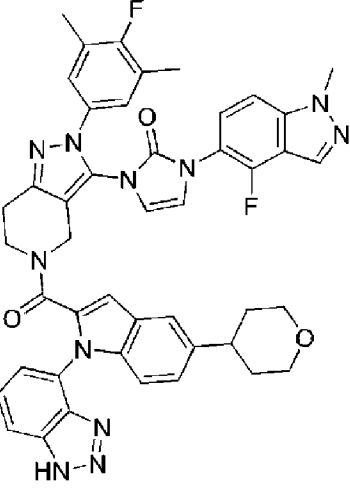
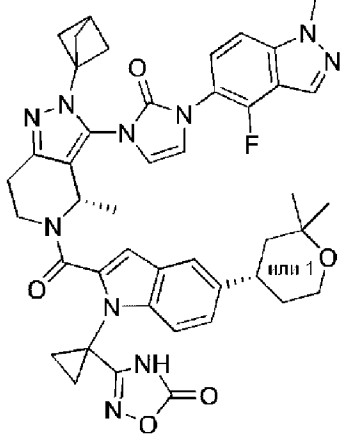
№ соед.	Структура	Химическое наименование
43		3-(1-(2-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
44		3-(1-(2-((S)-2-(4,4-дифторциклогексил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
45		1-((S)-5-(5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1-((2-гидрокситиазол-5-ил)метил)-1H-индол-2-карбонил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он

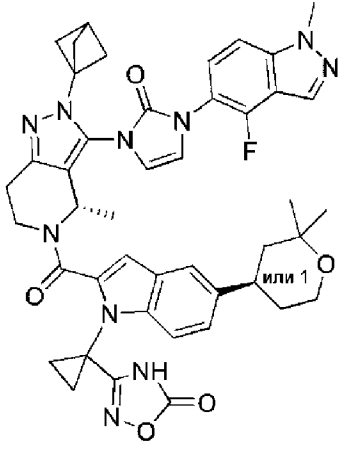
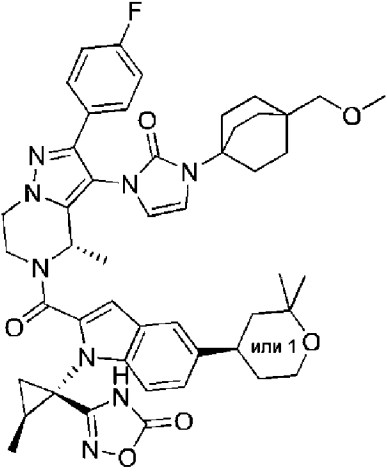
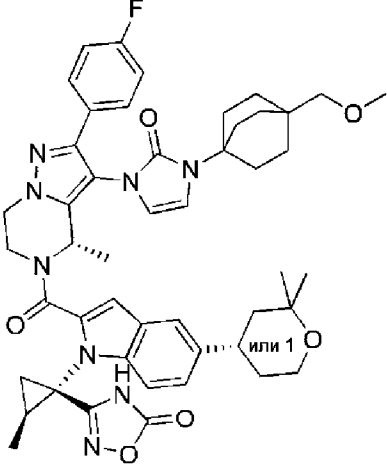
№ соед.	Структура	Химическое наименование
46		1-((S)-5-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-((2-гидрокситиазол-5-ил)метил)-1Н-индол-2-карбонил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он
47		1-((4S)-5-(5-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-(1-(5-гидрокси-1,3,4-тиадиазол-2-ил)циклопропил)-1Н-индол-2-карбонил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он
48		1-((4S)-5-(5-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-(1-(3-гидрокси-1,2,4-тиадиазол-5-ил)циклопропил)-1Н-индол-2-карбонил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он

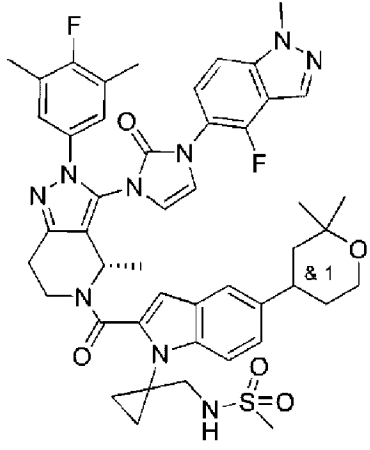
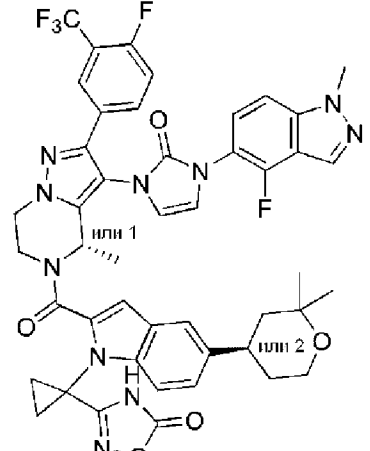
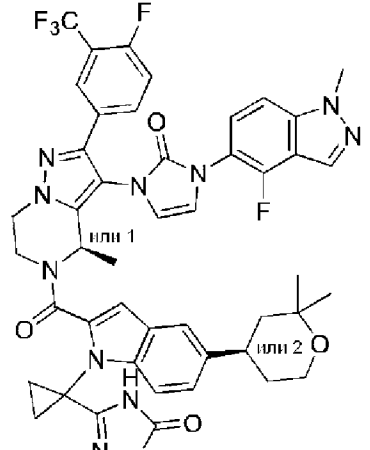
№ соед.	Структура	Химическое наименование
49		3-(1-(2-((R)-2-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
50		3-(1-(2-((S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
51		3-(1-(2-((R)-2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

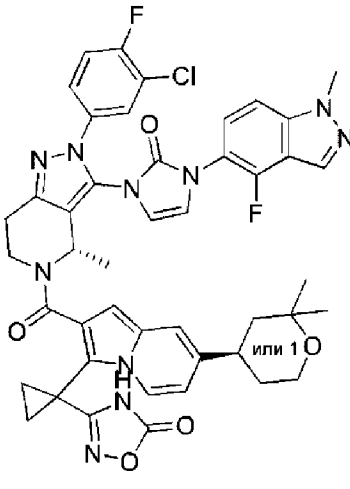
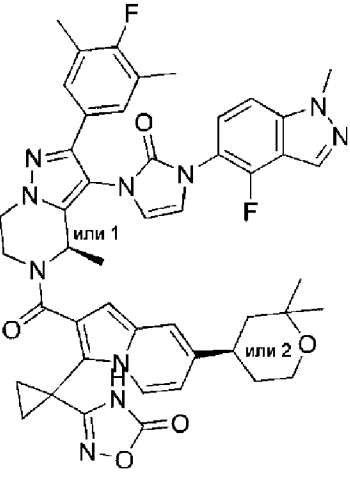
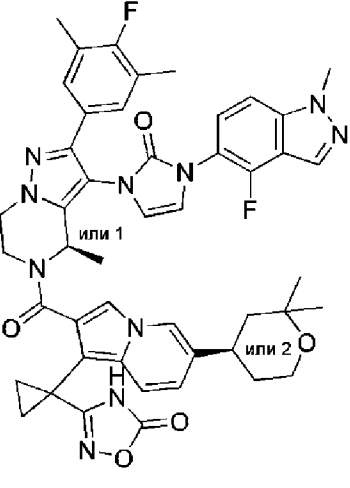
№ соед.	Структура	Химическое наименование
52		3-(1-(2-((S)-2-(3,5-дихлор-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
53		(S)-3-((2-(2-(4-фторфенил)-3-(3-(4-(метоксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
54		2-(5-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)бензойная кислота

№ соед.	Структура	Химическое наименование
55		2-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)бензойная кислота
56		(S)-3-(2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)бензойная кислота
57		(S)-2-(2-(2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-3-(3-(4-(метоксиметил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)бензойная кислота

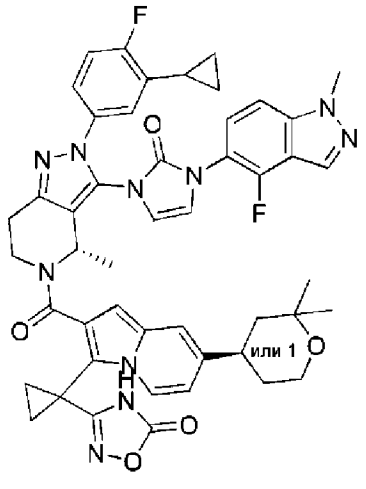
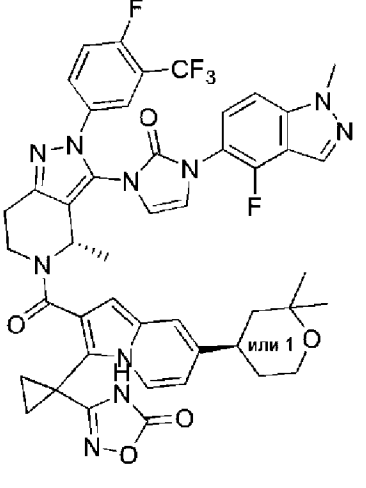
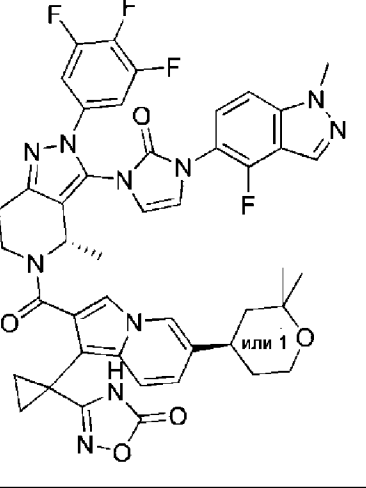
№ соед.	Структура	Химическое наименование
58		3-((2-(3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-5-карбонил)-5-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)метил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
59		1-(5-(1-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-ил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбонил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он
60		3-(1-(2-((S)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

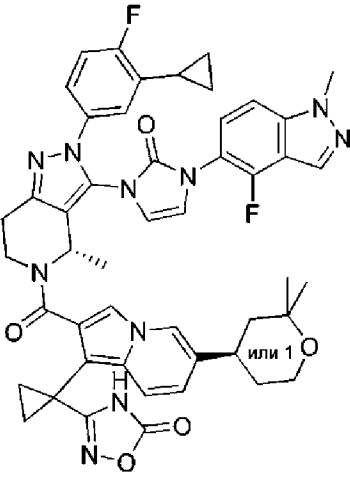
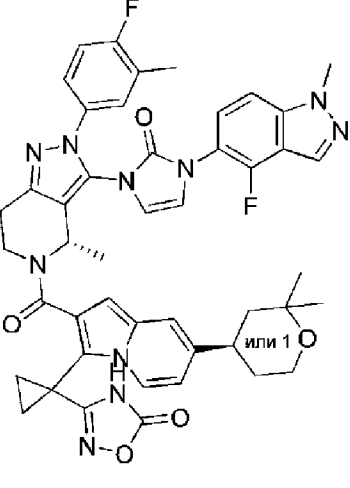
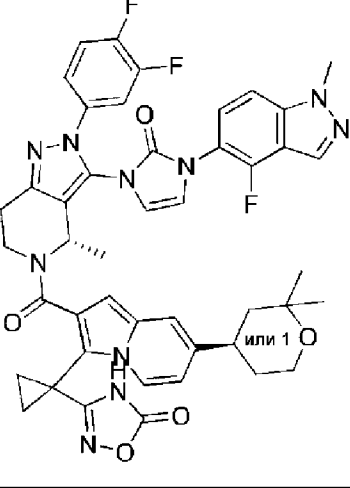
№ соед.	Структура	Химическое наименование
61		3-(1-(2-((S)-2-(бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
62		3-((1S,2S)-1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-2-(4-фторфенил)-3-(3-(4-(метоксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
63		3-((1S,2S)-1-(5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-2-(4-фторфенил)-3-(3-(4-(метоксиметил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

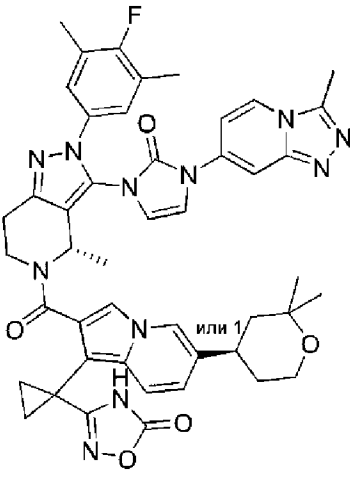
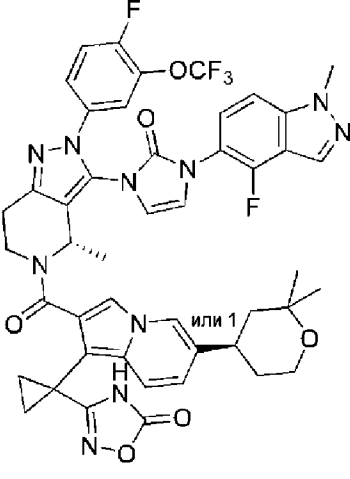
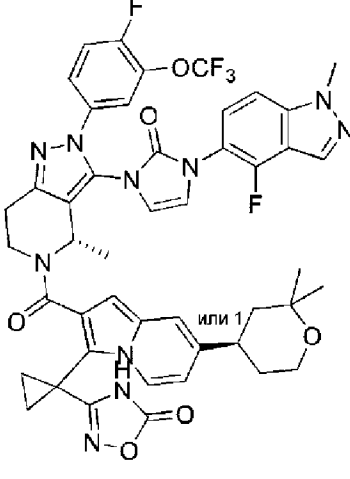
№ соед.	Структура	Химическое наименование
64		N-((1-(5-(2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)метил)метансульфонамид
65		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
66		3-(1-(5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-5-карбонил)-1Н-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
67		3-(1-(2-((S)-2-(3-хлор-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
68		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
69		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((R)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

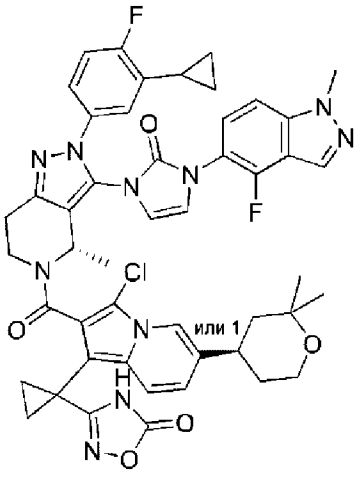
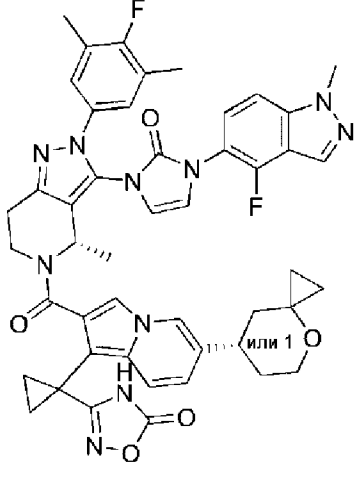
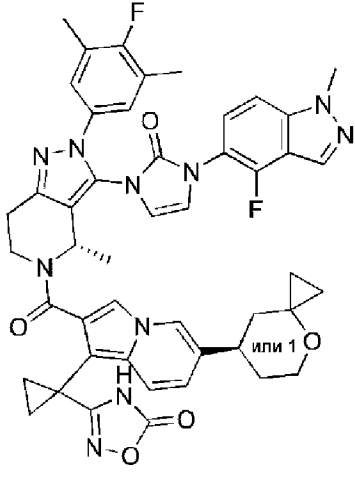
№ соед.	Структура	Химическое наименование
70		3-(1-(2-((S)-2-(3,4-дифторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
71		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
72		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

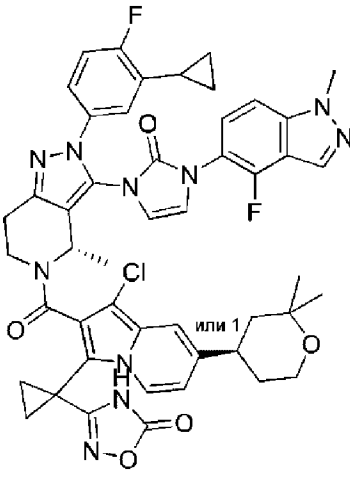
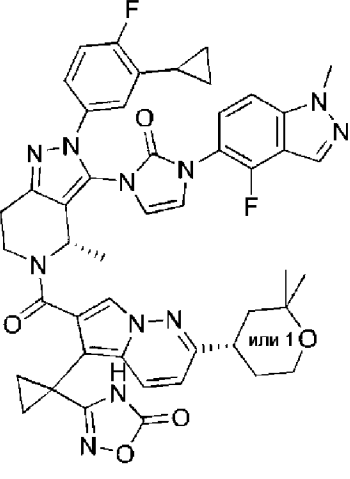
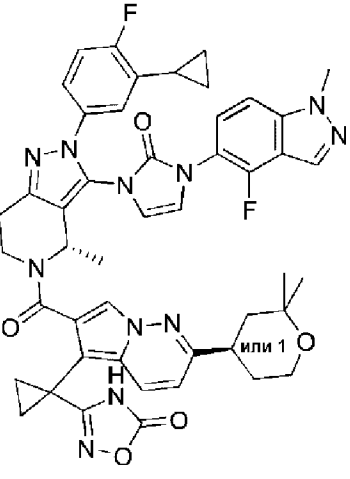
№ соед.	Структура	Химическое наименование
73		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
74		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-(трифторметил)фенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
75		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-2-(3,4,5-трифторфенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

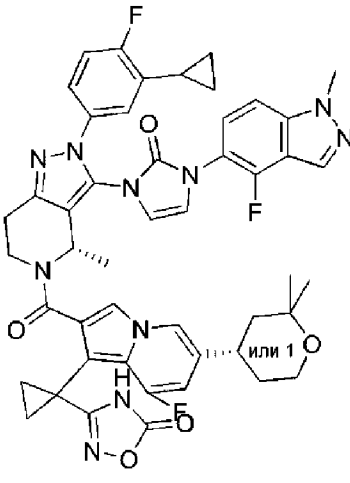
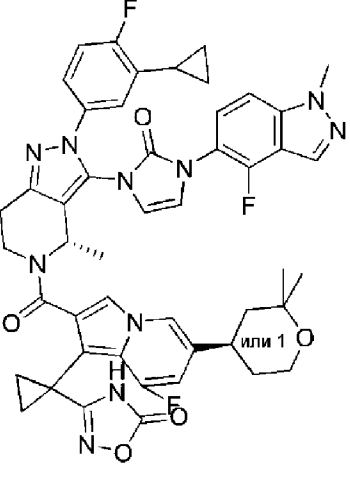
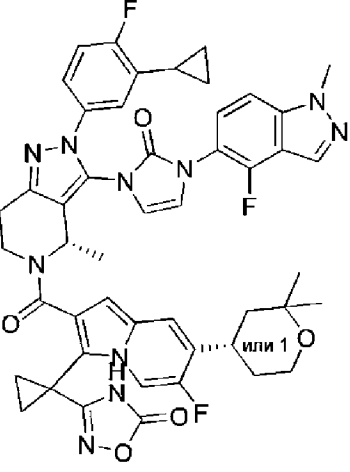
№ соед.	Структура	Химическое наименование
76		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
77		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-метилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
78		3-(1-(2-((S)-2-(3,4-дифторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

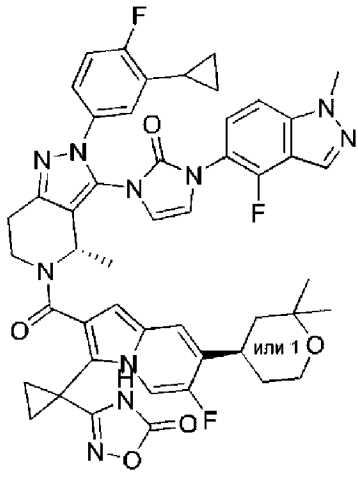
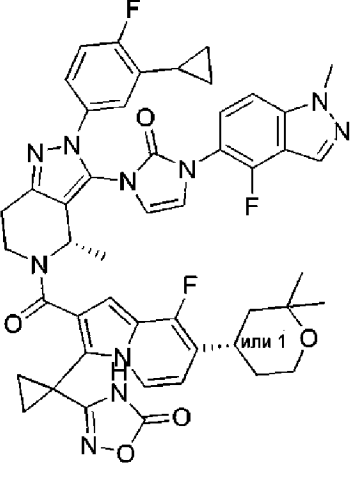
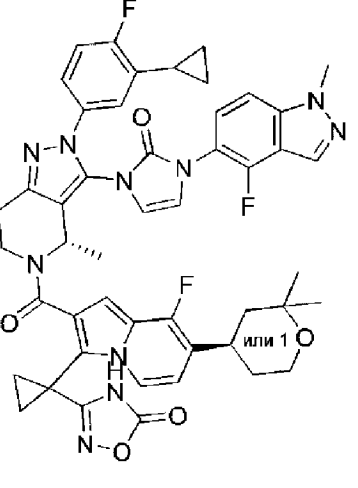
№ соед.	Структура	Химическое наименование
79		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(3-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
80		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
81		3-(1-(7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3-(трифторметокси)фенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
82		3-(1-(6-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
83		3-(1-(6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
84		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

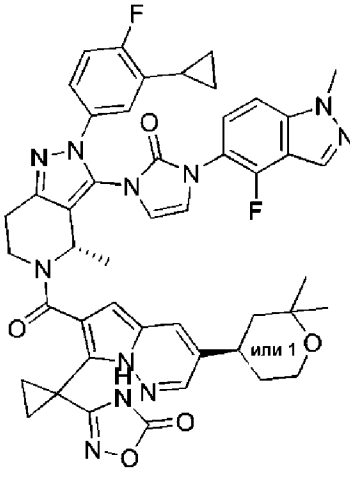
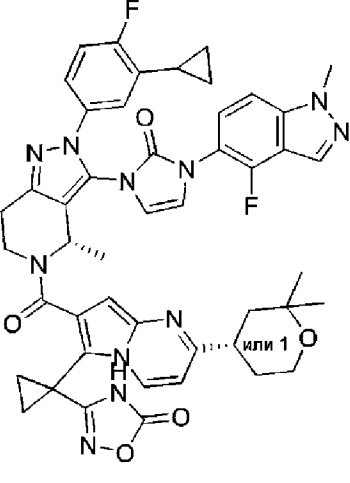
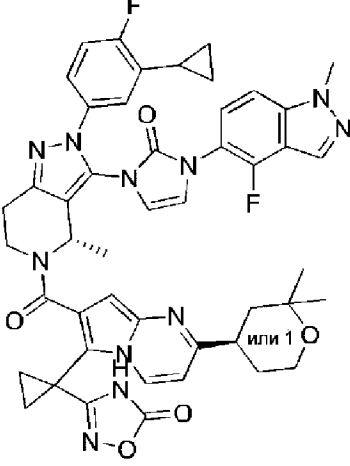
№ соед.	Структура	Химическое наименование
85		3-(1-(3-хлор-2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
86		3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((S)-4-оксаспиро[2.5]октан-7-ил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
87		3-(1-(2-((S)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((R)-4-оксаспиро[2.5]октан-7-ил)индолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

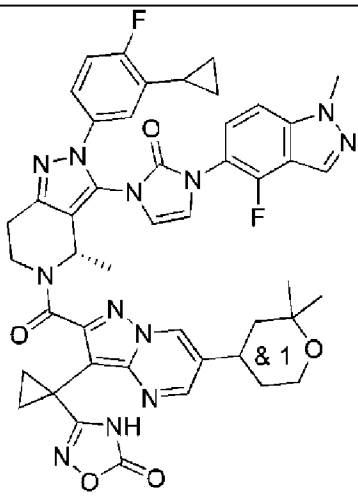
№ соед.	Структура	Химическое наименование
88		3-(1-(1-хлор-2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)индолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
89		3-(1-(6-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-5-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
90		3-(1-(6-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-2-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-5-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
91		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-фториндолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
92		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-фториндолизин-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
93		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-фториндолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
94		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-6-фториндолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
95		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-фториндолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
96		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-8-фториндолизин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
97		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
98		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-7-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
99		3-(1-(6-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-3-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пирроло[1,2-б]пиридазин-7-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
100		3-(1-(6-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-3-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирроло[1,2-b]пиридазин-7-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
101		3-(1-(7-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-2-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирроло[1,2-a]пиримидин-6-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он
102		3-(1-(7-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1Н-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-2-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пирроло[1,2-a]пиримидин-6-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он

№ соед.	Структура	Химическое наименование
103		3-(1-(2-((S)-2-(3-циклопропил-4-фторфенил)-3-(3-(4-фтор-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-6-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

[00283] Соединения по настоящей заявке обладают выгодными характеристиками по сравнению с известными соединениями, такими как известные агонисты GLP-1. Например, соединения по настоящей заявке проявляют более мощное агонистическое действие в отношении GLP-1, более благоприятные фармакокинетические свойства (*например*, при измерении C_{max} , T_{max} и/или AUC) и/или меньшее взаимодействие с другими клеточными мишенями (*например*, печеночным клеточным транспортером, таким как OATP1B1) и, соответственно, улучшенную безопасность (*например*, взаимодействие между лекарственными средствами). Эти полезные свойства соединений по настоящей заявке могут быть измерены в соответствии со способами, общедоступными в данной области техники, такими как способы, приведенные в качестве примеров в настоящем документе.

[00284] Благодаря наличию двойных связей, соединения по настоящей заявке могут иметь *цис* или *транс*, *Z* или *E* конфигурацию. Понятно, что хотя в структуре соединений или формул настоящей заявки может быть изображена одна конфигурация, настоящая заявка также охватывает другую конфигурацию. Например, соединения или формулы настоящей заявки могут быть изображены в *цис* или *транс*, или *Z* или *E* конфигурации.

[00285] В одном варианте осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой сольват. В другом варианте осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой гидрат.

[00286] Детали заявки изложены в сопроводительном описании ниже. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе, могут использоваться на практике или при тестировании настоящей заявки, теперь описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества заявки

будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа также включают формы множественного числа, если контекст явно не требует иного. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящая заявка. Все патенты и публикации, цитируемые в настоящем описании, полностью включены в настоящее описание посредством ссылки.

Определения

[00287] Артикли «а» и «an» используются в настоящей заявке для обозначения одного или более чем одного (*m.e.* по меньшей мере одного) грамматического объекта артикля. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[00288] Термин «и/или» используется в настоящей заявке для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[00289] Заявка также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе) и фармацевтически приемлемый носитель.

[00290] Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к насыщенным углеводородным радикалам с прямой или разветвленной цепью, содержащим в некоторых вариантах осуществления от одного до шести атомов углерода. Примеры C₁-C₈ алкильных радикалов включают, но не ограничены ими, метильные, этильные, пропильные, изопропильные, *n*-бутильные, *трет*-бутильные, неопентильные, *n*-гексильные, *n*-гептильные и *n*-октильные радикалы. Примеры C₁-C₆ алкильных радикалов включают, но не ограничены ими, метильные, этильные, пропильные, изопропильные, *n*-бутильные, *трет*-бутильные, неопентильные и *n*-гексильные радикалы.

[00291] Используемый в настоящем документе термин «алкенил» обозначает одновалентную группу, полученную из углеводородной группы, содержащую, в некоторых вариантах осуществления, от двух до шести атомов углерода, имеющих по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Двойная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы включают, но не ограничены ими, например, этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил и подобные.

[00292] Термин «алкокси» относится к -О-алкильному радикалу.

[00293] Используемые в настоящем документе термины «гал», «гало» и «галоген» в контексте настоящего описания относятся к атому, выбранному из фтора, хлора, брома и йода.

[00294] Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к моно- или полициклической карбоциклической системе колец, имеющей одно или несколько ароматических колец, конденсированных или не конденсированных, включая, но не ограничиваясь ими, фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инданил, инденил и подобные.

[00295] Используемый в настоящем документе термин «аралкил» относится к

алкильному остатку, присоединенному к арильному кольцу. Примеры включают, но не ограничены ими, бензил, фенетил и подобные.

[00296] Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» обозначает одновалентную группу, полученную из моноциклического или полициклического соединения с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим кольцом (конденсированными, мостиковыми или спирокольцами). Примеры C_3 - C_8 циклоалкила включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, цикlopентил и циклооктил; и примеры C_3 - C_{12} -циклоалкила включают, но не ограничены ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил и бицикло[2.2.2]октил. Также рассматривается одновалентная группа, полученная из моноциклического или полициклического карбоциклического кольцевого соединения, имеющего по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, путем удаления одного атома водорода. Примеры таких групп включают, но не ограничены ими, циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил и подобные.

[00297] Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» относится к моно- или полициклическому (*например*, би- или трициклической или более) конденсированному или не конденсированному радикалу или кольцевой системе, имеющей по меньшей мере одно ароматическое кольцо, имеющее от пяти до десяти кольцевых атомов, из которых один кольцевой атом выбран из S, O и N; ноль, один или два кольцевых атома представляют собой дополнительные гетероатомы, независимо выбранные из S, O и N; и остальные кольцевые атомы представляют собой углерод. Гетероарил включает, но не ограничен ими, пиридинил, пирозинил, пиримидинил, пирролил, пирозолил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, изооксазолил, тиадиазолил, оксadiaзолил, тиофенил, фуранил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, бензооксазолил, хиноксазолил и подобные.

[00298] Используемый в настоящем документе термин «гетероаралкил» относится к алкильному остатку, присоединенному к гетероарильному кольцу. Примеры включают, но не ограничены ими, пиридинилметил, пиримидинилэтил и подобные.

[00299] Используемый в настоящем документе термин «гетероциклил» или «гетероциклоалкил» относится к насыщенной или ненасыщенной не ароматической 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членным моноциклической, 7-, 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членной бициклической (конденсированной, мостиковой или спирокольцевой) или 11-, 12, 13 или 14-членной трициклической системе колец (конденсированной, мостиковой или спирокольцевой), где (i) каждое кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, серы и азота, (ii) каждое 5-членное кольцо имеет от 0 до 1 двойных связей и каждое 6-членное кольцо имеет от 0 до 2 двойных связей, (iii) гетероатомы азота и серы необязательно могут быть окислены, и (iv) гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. Типовые гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничены ими, [1,3]диоксоланил, пирролидинил, пиразолидинил, пиразолинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 2-пиридон, оксазолидинил,

изоксазолидинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофурил, диоксанил, оксетанил, азетидинил, тиетанил, оксиранил, азиридинил, тииранил, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2,6-диазаспиро[3.3]гептанил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]деканил, 2-азаспиро[3.3]гептан-5-амин, 1-азаспиро[3.3]гептан-5-амин, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-3-амин, 2-азаспиро[3.3]гептан-6-амин, 1-азаспиро[3.3]гептан-6-амин, 6-азаспиро[3.4]октан-2-амин, 5-азаспиро[3.4]октан-2-амин, 6-азаспиро[3.4]октан-1-амин, 5-азаспиро[3.4]октан-1-амин, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-7-амин, 5,5-диоксид 7-амино-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октана, 5-окса-2-азаспиро[3.4]октан-8-амин, 5,5-диоксид 8-амино-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октана и подобные.

[00300] Термин «алкиламино» относится к группе, имеющей структуру, *например*, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил такой, как определен ранее.

[00301] Термин «диалкиламино» относится к группе, имеющей структуру, *например*, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ алкил})_2$, где $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил такой, как определен ранее.

[00302] В соответствии с заявкой, любой из арилов, замещенных арилов, гетероариллов и замещенных гетероариллов, описанных в настоящем документе, может представлять собой любую ароматическую группу. Ароматические группы могут быть замещенными или незамещенными.

[00303] Как описано в настоящем документе, соединения по заявке могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, как показано в целом выше, или как проиллюстрировано конкретными классами, подклассами и видами заявки. Следует понимать, что фраза «необязательно замещенный» используется взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем, термин «замещенный», независимо от того, предшествует ли ему термин «необязательно» или нет, относится к замещению водородных радикалов в настоящей структуре радикалом определенного заместителя. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой настоящей структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители могут быть либо одинаковыми или разными в каждом положении. Термины «необязательно замещенный», «необязательно замещенный алкил», «необязательно замещенный алкенил», «необязательно замещенный циклоалкил», «необязательно замещенный циклоалкенил», «необязательно замещенный арил», «необязательно замещенный гетероарил», «необязательно замещенный аралкил», «необязательно замещенный гетероаралкил», «необязательно замещенный гетероциклил» и любая другая необязательно замещенная группа, используемые в настоящем документе, относятся к группам, которые замещены или не замещены путем независимой замены одного, двух, трех или более атомов водорода на них заместителями, включая, но не ограничиваясь ими: -F, -Cl, -Br, -I, -OH, защищенный гидроксил, -NO₂, -CN, -NH₂, защищенный амин, -NH-C₁-C₁₂-алкил, -NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NH-арил, -NH-гетероарил, -NH-гетероциклоалкил, -диалкиламино, -

диариламино, -дигетероариламино, -O-C₁-C₁₂-алкил, -O-C₂-C₁₂-алкенил, -O-C₂-C₁₂-алкенил, -O-C₃-C₁₂-циклоалкил, -O-арил, -O-гетероарил, -O-гетероциклоалкил, -C(O)-C₁-C₁₂-алкил, -C(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -C(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -C(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(O)-арил, -C(O)-гетероарил, -C(O)-гетероциклоалкил, -CONH₂, -CONH-C₁-C₁₂-алкил, -CONH-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₂-C₁₂-алкенил, -CONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -CONH-арил, -CONH-гетероарил, -CONH-гетероциклоалкил, -OCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -OCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -OCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCO₂-арил, -OCO₂-гетероарил, -OCO₂-гетероциклоалкил, -OCONH₂, -OCONH-C₁-C₁₂-алкил, -OCONH-C₂-C₁₂-алкенил, -OCONH-C₂-C₁₂-алкенил, -OCONH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -OCONH-арил, -OCONH-гетероарил, -OCONH-гетероциклоалкил, -NHC(O)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)-арил, -NHC(O)-гетероарил, -NHC(O)-гетероциклоалкил, -NHCO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHCO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHCO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHCO₂-арил, -NHCO₂-гетероарил, -NHCO₂-гетероциклоалкил, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(O)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(O)NH-арил, -NHC(O)NH-гетероарил, -NHC(O)NH-гетероциклоалкил, -NHC(S)NH₂, -NHC(S)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(S)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(S)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(S)NH-арил, -NHC(S)NH-гетероарил, -NHC(S)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)NH₂, -NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)NH-арил, -NHC(NH)NH-гетероарил, -NHC(NH)NH-гетероциклоалкил, -NHC(NH)-C₁-C₁₂-алкил, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)-C₂-C₁₂-алкенил, -NHC(NH)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHC(NH)-арил, -NHC(NH)-гетероарил, -NHC(NH)-гетероциклоалкил, -C(NH)NH-C₁-C₁₂-алкил, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -C(NH)NH-C₂-C₁₂-алкенил, -C(NH)NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -C(NH)NH-арил, -C(NH)NH-гетероарил, -C(NH)NH-гетероциклоалкил, -S(O)-C₁-C₁₂-алкил, -S(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -S(O)-C₂-C₁₂-алкенил, -S(O)-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S(O)-арил, -S(O)-гетероарил, -S(O)-гетероциклоалкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₁₂-алкил, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкенил, -SO₂NH-C₂-C₁₂-алкенил, -SO₂NH-C₃-C₁₂-циклоалкил, -SO₂NH-арил, -SO₂NH-гетероарил, -SO₂NH-гетероциклоалкил, -NHSO₂-C₁-C₁₂-алкил, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHSO₂-C₂-C₁₂-алкенил, -NHSO₂-C₃-C₁₂-циклоалкил, -NHSO₂-арил, -NHSO₂-гетероарил, -NHSO₂-гетероциклоалкил, -CH₂NH₂, -CH₂SO₂CH₃, -арил, -арилалкил, -гетероарил, -гетероарилалкил, -гетероциклоалкил, -C₃-C₁₂-циклоалкил, полиалкоксиялкил, полиалкокси, -метоксиметокси, -метоксизтокси, -SH, -S-C₁-C₁₂-алкил, -S-C₂-C₁₂-алкенил, -S-C₂-C₁₂-алкенил, -S-C₃-C₁₂-циклоалкил, -S-арил, -S-гетероарил, -S-гетероциклоалкил или метилтиометил.

[00304] Термин «носитель», используемый в настоящей заявке, охватывает носители, эксципиенты и разбавители, и означает материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переноске или транспортировке фармацевтического агента из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

[00305] Соединения по настоящей заявке могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящей заявки. Подразумевается, что ссылка на соединение формул в настоящем документе включает ссылку на его соли, если не указано иное.

[00306] Типовые «фармацевтически приемлемые соли» включают, *например*, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фумерат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магний, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, соль слизиной кислоты, напсилат, нитрат, N-метилглюкаминаммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валерат.

[00307] Соединения по настоящей заявке, например, включая фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры соединений, могут существовать в сольватированной форме с другими молекулами растворителя или в не сольватированной форме.

[00308] «Сольват» означает формы добавления растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо не стехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения или соли имеют тенденцию улавливать фиксированное молярное соотношение молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат; и если растворителем является спирт, образующийся сольват представляет собой алкогольат. Гидраты образуются при соединении одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, при котором вода сохраняет свое молекулярное состояние в виде H_2O .

[00309] Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и подобные) соединений по настоящему изобретению (включая соли, сольваты, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за асимметричных атомов углерода при различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в объеме настоящей заявки, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем заявки входят как *цис*-, так и *транс*-формы, а также их смеси. Отдельные стереоизомеры соединения по заявке могут, например, по существу не содержать другие изомеры или

могут быть смешанными, например, в виде рацематов, или со всеми другими, или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры настоящей заявки могут иметь S или R конфигурацию, как определено в Рекомендациях IUPAC 1974 года. Использование терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и подобных в равной степени относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений по изобретению.

[00310] Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное различие может заключаться в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, то соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) могут иметь один или несколько асимметричных атомов углерода, и могут встречаться в виде рацематов, рацемических смесей или в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[00311] В настоящем описании, структурная формула соединения представляет определенный изомер для удобства в некоторых случаях, но настоящая заявка включает все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры на основе асимметричного углерода, стереоизомеры, таутомеры и подобные.

[00312] «Изомерия» означает соединения, которые имеют идентичные молекулярные формулы, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, различающиеся расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами». Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются «диастереоизомерами», и стереоизомеры, которые являются не налагающимися зеркальными отображениями друг друга называются «энантиомерами» или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащая равные количества отдельных энантиомерных форм противоположной хиральности, называется «рацемической смесью».

[00313] Соединения заявки могут содержать асимметричные или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений заявки, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящей заявки. Кроме того, настоящая заявка охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по заявке включает двойную связь или конденсированное кольцо, в объем заявки входят как *цис*-, так и *транс*-формы, а также их смеси. Каждое описанное в настоящем документе соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединение может быть в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме с точки зрения стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой

другой формы с точки зрения стереохимии.

[00314] Атом углерода, связанный с четырьмя не идентичными заместителями, называется «хиральным центром».

[00315] «Хиральный изомер» означает соединение по меньшей мере с одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой «смесью диастереомеров». Когда присутствует один хиральный центр, стереоизомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией (R или S) этого хирального центра. Абсолютная конфигурация относится к расположению в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, ранжируются в соответствии с *Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog*. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

[00316] «Геометрический изомер» означает диастереомеры, которые обязаны своим существованием затрудненному вращению вокруг двойных связей. Эти конфигурации различаются в своих названиях префиксами *цис* и *транс*, или Z и E, которые указывают на то, что группы находятся на одной или противоположных сторонах двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

[00317] В другом воплощении заявки, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые индивидуальные соединения, описанные в настоящем документе) представляет собой энантиомер. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления, соединение представляет собой (R)-энантиомер. В других вариантах осуществления, соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) могут быть (+) или (-) энантиомерами. Соединение может содержать более одного стереоцентра.

[00318] В другом варианте осуществления заявки, соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) представляют собой диастереомеры. В некоторых вариантах осуществления, соединения представляют собой син диастереомеры. В других вариантах осуществления, соединения представляют собой анти диастереомеры.

[00319] Диастереомерные смеси можно разделить на их отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (*например*, хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (*например*, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры.

Энантиомеры также можно разделить с помощью хиральной колоночной ВЭЖХ.

[00320] Также возможно, что соединения заявки могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом заявки. Также в заявку включены, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений.

[00321] «Таутомер» представляет собой один из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко превращаются из одной изомерной формы в другую. Это превращение приводит к формальной миграции атома водорода, сопровождающейся переключением соседних конъюгированных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси таутомерного набора в растворе. В твердой форме, обычно преобладает один таутомер. В растворах, где возможна таутомеризация, будет достигнуто химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH. Концепция таутомеров, которые могут быть превращены друг в друга путем таутомеризации, называется таутомерией.

[00322] Из различных возможных типов таутомерии обычно наблюдаются два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременный сдвиг электронов и атома водорода. Таутомерия кольцевой цепи возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в молекуле сахарной цепи с одной из гидроксильных групп (-OH) в той же молекуле с образованием циклической (кольцеобразной) формы, как это демонстрируется глюкозой.

[00323] Обычными таутомерными парами являются: таутомерия кетон-енол, амид-нитрил, лактам-лактим, амид-имидокислота в гетероциклических кольцах (*например*, в азотистых основаниях, таких как гуанин, тимин и цитозин), амин-енамин и енамин-имин.

[00324] Настоящая заявка относится к соединению по настоящей заявке (*например*, соединению любой из формул или любым отдельным соединениям, описанным в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемым солям, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, способным модулировать (*например*, активировать или стимулировать) рецептор GLP-1, которые полезны для лечения заболеваний и нарушений, связанных с модуляцией рецептора GLP-1. Заявка также относится к соединениям по настоящей заявке (*например*, соединению любой из формул или любым отдельным соединениям, описанным в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, пролекарствам, стереоизомерам или таутомерам, которые применимы для модулирования (*например*, активации или стимулирования) рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00325] В некоторых вариантах осуществления, в заявке предложено соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), где соединение обладает благоприятными характеристиками, такими как повышенная эффективность, улучшенная пероральная биодоступность или желаемый фармакодинамический/фармакокинетический профиль по

сравнению с одним или несколькими известными лигандами рецептора GLP-1 (*например*, инкретином или низкомолекулярными агонистами рецептора GLP-1).

[00326] Активность агониста/активатора/стимулятора можно определить по значению EC_{50} . Соединение с более низким значением EC_{50} , определенным в по существу аналогичных условиях, является более сильным агонистом/активатором/стимулятором по сравнению с соединением с более высоким значением EC_{50} .

[00327] Соединения по настоящей заявке можно превратить в N-оксиды обработкой окислителем (*например*, 3-хлорпероксибензойной кислотой (м-ХПБК) и/или перекисью водорода) с получением других соединений по настоящей заявке. Таким образом, считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, если это допускается валентностью и структурой, включают как показанное соединение, так и его N-оксидное производное (которое может быть обозначено как $N \rightarrow O$ или $N^+ - O^-$). Кроме того, в других случаях, атомы азота в соединениях по настоящей заявке могут быть превращены в N-гидрокси- или N-алкоксисоединения. Например, N-гидроксисоединения могут быть получены путем окисления исходного амина окислителем, таким как м-ХПБК. Также считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, если это допускается валентностью и структурой, охватывают как показанные соединения, так и их N-гидрокси (*т.е.* N-OH) и N-алкокси (*т.е.* N-OR, где R представляет собой замещенный или незамещенный (C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкенил, C_1 - C_6 алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные.

[00328] Термин «пролекарство», как он используется в настоящей заявке, означает соединение, которое превращается *in vivo* метаболическими средствами (*например*, гидролизом) в описанное соединение.

[00329] Поскольку известно, что пролекарства улучшают многочисленные желательные качества фармацевтических препаратов (*например*, растворимость, биодоступность, технологичность и *т.д.*), соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры могут быть доставлены в форме пролекарства. Таким образом, настоящая заявка предназначена для охвата пролекарств соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, способов их доставки и содержащих их композиций. Предполагается, что «пролекарства» включают любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство по настоящей заявке *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту-млекопитающему. Пролекарства получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходного соединения. Пролекарства включают соединения по заявке, в которых гидроксильная или аминогруппа связана с любой группой, которая при введении

пролекарства по настоящей заявке субъекту-млекопитающему расщепляется с образованием свободной гидроксильной или свободной аминогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничены ими, ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртовых и аминовых функциональных групп в соединениях каждой из описанных в настоящем документе формул или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры.

[00330] Термин «кристаллические полиморфы», «полиморфы» или «кристаллические формы» означает кристаллические структуры, в которых соединение (или его соль, или сольват) может кристаллизоваться в различных конфигурациях кристаллической упаковки, все из которых имеют одинаковый элементный состав. Различные формы кристаллов обычно имеют разные рентгенодифракционные модели, инфракрасный спектр, точки плавления, плотность жесткости, форму кристалла, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы.

[00331] Используемый в настоящем документе термин «аналог» относится к соединению, которое структурно похоже на другое соединение, но немного отличается по составу (например, при замене одного атома атомом другого элемента или при наличии определенной функциональной группы, или замене одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой соединение, сходное или сравнимое по функции и внешнему виду, но не по структуре или происхождению с эталонным соединением.

[00332] Заявка также охватывает изотопно-меченые соединения, которые идентичны соединениям, указанным в каждой из формул, описанных в настоящем документе, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, наиболее часто встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по заявке, включают изотопы водорода, углерода, азота, фтора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^2H и ^{18}F .

[00333] Соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов входят в объем настоящей заявки. Меченые изотопами соединения по настоящей заявке, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{14}C , можно использовать в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, *т.е.* ^3H , и углерода-14, *т.е.* ^{14}C , полезны из-за простоты их получения и обнаружения. Изотопы ^{11}C и ^{18}F используются в ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии). ПЭТ используется для визуализации мозга. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, *т.е.* ^2H , может дать определенные

терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полужизни *in vivo* или снижение требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным, меченые соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры, как правило, могут быть получены путем проведения процедур, описанных в схемах и/или в примерах, описанных в данном документе, путем замены реагента, не меченного изотопом, легкодоступным реагентом, меченным изотопом. В одном варианте осуществления соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры не мечены изотопами.

[00334] Термин «вводить», «введение» или «введение», используемый в настоящей заявке, относится либо к непосредственному введению описанного соединения или фармацевтически приемлемой соли описанного соединения или композиции субъекту, либо к введению пролекарства, производного или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

[00335] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, *например*, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или резус.

[00336] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» при использовании в связи с соединением или фармацевтической композицией представляет собой количество, эффективное для лечения или профилактики заболевания у субъекта, как описано в настоящем документе.

[00337] Термин «лечение» применительно к субъекту относится к улучшению по меньшей мере одного симптома нарушения у субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или, по меньшей мере, частичное облегчение нарушения.

[00338] Соединения по настоящей заявке или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры также могут быть использованы для профилактики заболевания, состояния или нарушения. Используемый в настоящем документе термин «профилактика» или «предотвращать» описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

[00339] Термин «нарушение» используется в настоящей заявке для обозначения терминов «заболевание», «состояние» или «болезнь» и используется взаимозаменяемо с ними, если не указано иное.

[00340] Используемый в настоящем документе термин «заболевания или нарушения, опосредованные рецептором GLP-1» означает любое заболевание или другое

вредное состояние, при котором рецептор GLP-1 или его мутант, как известно, играет определенную роль. Соответственно, другой вариант осуществления настоящей заявки относится к лечению или уменьшению тяжести одного или нескольких заболеваний, при которых рецептор GLP-1 или его мутант, как известно, играет определенную роль. В частности, настоящая заявка относится к способу лечения или уменьшения тяжести заболевания или состояния, как описано в настоящем документе, где указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединений по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, пролекарств, стереоизомеров или таутомеров, или композиции по настоящей заявке.

Способы получения соединений

[00341] Соединения по настоящей заявке могут быть получены различными способами, включая стандартную химию. Подходящие пути синтеза показаны на схемах, приведенных ниже.

[00342] Соединения по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе) могут быть получены способами, известными в области органического синтеза, как изложено частично с помощью следующих схем синтеза. В схеме, описанной ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются там, где это необходимо, в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами манипулируют в соответствии со стандартными способами органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Процессы выбора, а также условия реакции и порядок их проведения должны соответствовать получению соединений по настоящей заявке.

[00343] Специалистам в настоящей области техники будет понятно, существует ли стереоцентр в соединениях по настоящей заявке (*например*, в соединении любой из формул или любых отдельных соединениях, описанных в настоящем документе). Соответственно, настоящая заявка включает оба возможных стереоизомера (если не указано иное в синтезе), и включает не только рацемическое соединение, но также и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Когда желательно соединение в виде отдельного энантиомера или диастереомера, его можно получить стереоспецифическим синтезом или разделением конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. На разделение конечного продукта, промежуточного продукта или исходного материала можно повлиять любым подходящим способом, известным в данной области техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

[00344] Описанные в настоящем документе соединения могут быть получены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием

известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

[00345] Соединения настоящей заявки могут быть получены рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. Например, соединения по настоящей заявке могут быть синтезированы с использованием способов, описанных ниже, вместе с синтетическими способами, известными в области синтетической органической химии, или их вариациями, которые известны специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают, но не ограничены ими, способы, описанные ниже. Соединения по настоящей заявке (*т.е.* соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе)) можно синтезировать, следуя стадиям, описанным в примерах, схемах, процедурах и/или синтезе, описанном в настоящем документе (*например*, в примерах). Исходные материалы либо коммерчески доступны, либо изготавливаются известными способами, описанными в опубликованной литературе, или как показано на чертежах.

[00346] Смесь энантиомеров, диастереомеров, *цис/транс* изомеров, полученная в результате описанных выше процессов, может быть разделена на их отдельные компоненты методом хиральной соли, хроматографией с использованием нормальной фазы, обращенной фазы или хиральной колонки, в зависимости от характера разделения.

Аналитические способы, материалы и приборы

[00347] Если не указано иное, реагенты и растворители используют в том виде, в каком они были получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получают либо на спектрометрах Bruker, либо на спектрометрах Varian при частоте 400 МГц. Спектры даны в частях на миллион (δ), и константы сочетания, *J*, указаны в герцах. В качестве внутреннего стандарта используют тетраметилсилан (ТМС). Жидкостную хроматографию-масс-спектрометрию (ЖХ/МС) проводят с использованием SHIMADZU LCMS-2020EV или Agilent 1260-6125B LCMS. Чистоту и данные масс-спектра низкого разрешения измеряют с использованием системы ЖХ-МС Agilent 1260-6125B (с диодно-матричным детектором и масс-спектрометром Agilent G6125BA) или с использованием системы УЭЖХ Waters Acquity (с диодно-матричным детектором и масс-детектором Waters 3100). Чистоту характеризуют УФ-излучением с длиной волны 214 нм, 220 нм, 254 нм и ИЭР. Колонка: poroshell 120 EC-C18 2,7 мкм 4,6x100 мм; скорость потока 0,8 мл/мин; растворитель А (100/0,1 вода/муравьиная кислота), растворитель В (100 ацетонитрил); градиент: выдержка 5% В до 0,3 мин, 5-95% В от 0,3 до 2 мин, выдержка 95% В до 4,8 мин, 95-5% В от 4,8 до 5,4 мин, затем выдержка 5% В до 6,5 мин. Или колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1 X 50 мм; скорость потока 0,5 мл/мин; растворитель А (0,1% муравьиной кислоты в воде), растворитель В (ацетонитрил); градиент: выдержка 5% В в течение 0,2 мин, 5-95% В от 0,2 до 2,0 мин, выдержка 95% В до 3,1 мин, затем 5% В в течение 3,5 мин.

[00348] Сокращения, используемые в следующих примерах и в других местах в настоящем документе:

ДИЭА *N, N*-диизопропилэтиламин
 ДМФ *N, N*-диметилформамид
 ДМА *N, N*-диметилацетамид
 ДМСО диметилсульфоксид
 ДЭАД диэтилазодикарбоксилат
 ЭА этилацетат
 ИПС *изо*-пропиловый спирт
 ИПЭ диизопропиловый эфир
 MeCN ацетонитрил
 ТГФ тетрагидрофуран
 м-ХПБК 3-хлорпероксибензойная кислота
 ДХМ дихлорметан
 ЖХ/МС жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
 MeOH метанол
 МС масс-спектрометрия
 ПЭ петролейный эфир
 NMP *N*-метилпирролидинон
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 ч/млн частей на миллион
 ТЭА триэтиламин

Биологические анализы

[00349] Биологическую активность соединений по настоящей заявке можно оценить способами и анализами, известными в данной области техники. Типовые способы описаны в примерах, такие как анализ cAMP GLP1R и анализ активности GLP-1 человека.

[00350] Соединения по настоящей заявке также обладают благоприятными фармакокинетическими свойствами и/или профилем активности в отношении транспортеров лекарственных средств в печени (*например*, OATP1B1, OATP1B3) по сравнению с известными низкомолекулярными агонистами рецептора GLP-1. Эти свойства можно оценить с помощью способов и анализов, доступных в данной области техники, таких как описаны и/или проиллюстрированы в настоящем документе.

Способы использования соединений

[00351] Соединения по настоящей заявке полезны для модулирования (*например*, активации или стимуляции) рецептора GLP-1. Таким образом, соединения по настоящей заявке полезны для лечения заболевания или нарушения, связанного с рецептором GLP-1, включая метаболические заболевания, такие как диабет и ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания печени, такие как NASH, заболевания почек, нейродегенеративные заболевания и другие заболевания или нарушения, связанные с модуляцией рецептора GLP-1. Например, заболевание или нарушение, связанное с рецептором GLP-1, включает, но не ограничено ими, диабет (не инсулинозависимый сахарный диабет (диабет 2 типа) или инсулинозависимый сахарный диабет (диабет 1 типа)),

диабетическое осложнение, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, избыточный вес, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, атеросклероз, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, такая как инфаркт миокарда и стенокардия, застойная сердечная недостаточность, сердечные аритмии, инфаркт головного мозга, инсульт, заболевания печени, такие как неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) и неалкогольный стеатогепатит (NASH), деменция, болезнь Паркинсона и диабетическая болезнь почек.

[00352] «Диабет» представляет собой состояние или заболевание, при котором метаболизм для производства и использования глюкозы становится недостаточным из-за неспособности поддерживать соответствующий уровень глюкозы в крови в организме, и включает инсулинозависимый сахарный диабет (диабет 1 типа) и не инсулинозависимый сахарный диабет (диабет 2 типа).

[00353] «Деменция» включает, например, болезнь Альцгеймера, сосудистую деменцию и диабетическую деменцию.

[00354] «Диабетическое осложнение» представляет собой осложнение, вызванное диабетом или гипергликемией, включая кетоацидоз, инфекционное заболевание (*например*, кожную инфекцию, инфекцию мягких тканей, инфекцию желчевыводящих путей, инфекцию дыхательной системы, инфекцию мочевыводящих путей), микроангиопатию (*например*, нефропатию, ретинопатию), невропатию (*например*, нарушение чувствительных нервов, нарушение двигательных нервов, нарушение вегетативной нервной системы) и гангрену. Основные диабетические комплексы включают диабетическую ретинопатию, диабетическую нефропатию и диабетическую невропатию.

[00355] Заболевания печени (*например*, заболевания печени, связанное с рецептором GLP-1) включает, помимо прочего, NASH, NAFLD, воспаление печени, фиброз печени, цирроз, аутоиммунные заболевания печени, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, аутоиммунный холангит и алкогольную болезнь печени.

[00356] Другой аспект заявки относится к способу лечения, профилактики, ингибирования или устранения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией рецептора GLP-1 (*например*, активацией или стимуляцией рецептора GLP-1). Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, связанных с модуляцией рецептора GLP-1, эффективного количества соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе). В одном варианте осуществления, нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-

1.

[00357] Другой аспект заявки относится к способу модулирования рецептора GLP-1, способу, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любого отдельного соединения, описанного в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, или фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любого отдельного соединения, описанного в настоящем документе). В одном варианте осуществления, модулирование рецептора GLP-1 представляет собой активацию рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00358] Другой аспект заявки относится к соединению по настоящей заявке (*например*, соединению любой из формул или любому отдельному соединению, описанному в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в способе лечения заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1. В одном варианте осуществления, нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00359] В другом аспекте, настоящая заявка относится к фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера, для применения в способе лечения заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1. В одном варианте осуществления, нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00360] Другой аспект заявки относится к соединению по настоящей заявке (*например*, соединению любой из формул или любому отдельному соединению, описанному в настоящем документе) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в модулировании рецептора GLP-1. В одном варианте осуществления, модулирование рецептора GLP-1 представляет собой активацию или стимуляцию рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

1.

[00361] В другом аспекте, настоящая заявка относится к фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или к его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или таутомеру для применения в модулировании рецептора GLP-1. В одном варианте осуществления, модулирование рецептора GLP-1 представляет собой активацию или стимуляцию рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00362] Другой аспект заявки относится к применению соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1. В одном варианте осуществления, нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00363] В другом аспекте настоящая заявка относится к применению фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера при производстве лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1. В одном варианте осуществления, нарушение, опосредованное рецептором GLP-1, представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00364] Другой аспект заявки относится к применению соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера. при производстве лекарственного средства для модулирования рецептора GLP-1. В одном варианте осуществления, модулирование рецептора GLP-1 представляет собой активацию или стимуляцию рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00365] В другом аспекте настоящая заявка относится к применению

фармацевтической композиции соединения по настоящей заявке (*например*, соединения любой из формул или любых отдельных соединений, описанных в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера при производстве лекарственного средства для модулирования рецептора GLP-1. В одном варианте осуществления, модулирование рецептора GLP-1 представляет собой активацию или стимуляцию рецептора GLP-1. В некоторых вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой рецептор GLP-1 дикого типа. В других вариантах осуществления, рецептор GLP-1 представляет собой мутантный рецептор GLP-1.

[00366] Описанное в заявке соединение можно вводить в эффективных количествах для лечения или профилактики нарушения и/или профилактики его развития у субъектов.

[00367] Соединение по заявке можно вводить в терапевтически эффективных количествах при комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими агентами (фармацевтическими комбинациями) или способами воздействия, *например*, немедикаментозной терапией. Например, синергетические эффекты могут возникать с другими антипролиферативными, противораковыми, иммуномодулирующими или противовоспалительными веществами. В некоторых вариантах осуществления, соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе) вводят в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из противовоспалительного агента, иммуномодулирующего агента, химиотерапевтического агента, агента для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, агента для лечения заболеваний печени, агента для лечения заболеваний легких, агента для лечения заболеваний почек, агента для лечения глазных заболеваний, агента для лечения кожных заболеваний, противовирусного агента, агента для лечения заболеваний крови, агента для лечения диабета и агента для лечения иммунодефицитных нарушений. Когда соединение по заявке вводят в сочетании с другими терапевтическими агентами, дозы совместно вводимых соединений, конечно, будут варьироваться в зависимости от типа применяемого совместного лекарственного средства, конкретного применяемого лекарственного средства, состояния, подвергаемого лечению, и так далее.

[00368] Комбинированная терапия включает введение рассматриваемого соединения в дополнительной комбинации с другими биологически активными ингредиентами (такими как, но не ограничиваясь ими, противовоспалительный агент, иммуномодулирующий агент, химиотерапевтический агент, агент для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, агент для лечения заболевания печени, противовирусный агент, агент для лечения заболеваний крови, агент для лечения диабета, агент для лечения иммунодефицитных состояний и агент для лечения боли) и немедикаментозными терапиями (такими как, но не ограничиваясь ими, хирургическое или лучевое лечение). Например, соединение по заявке можно использовать в комбинации с другими фармацевтически активными соединениями, предпочтительно, соединениями, которые способны усиливать действие соединения по заявке. Соединение по заявке можно вводить

одновременно (в виде одного препарата или отдельного препарата) или последовательно с другой лекарственной терапией или способом воздействия. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или нескольких лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии.

Фармацевтические композиции

[00369] В настоящей заявке также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любое отдельное соединение, описанное в настоящем документе), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер, в комбинации по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем.

[00370] «Фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединение по настоящей заявке в форме, подходящей для введения субъекту. В одном варианте осуществления, фармацевтическая композиция находится в массе или в стандартной дозированной форме. Стандартная дозированная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, мешок для внутривенного вливания, таблетку, одиночную помпу на аэрозольный ингалятор или флакон. Количество активного ингредиента (*например*, состава описанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, пролекарства, стереоизомера или таутомера) в стандартной дозе композиции представляет собой эффективное количество и варьируется в зависимости от конкретного лечения. Специалисту в данной области техники понятно, что иногда необходимо вносить рутинные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от пути введения. Предусмотрено множество путей, включая пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, трансбуккальный, сублингвальный, внутриплевральный, интратекальный, интраназальный и подобные. Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящей заявке включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингалянты. В одном варианте осуществления, активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые потребуются.

[00371] Используемая в настоящем документе фраза «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, материалам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые, в рамках здравого медицинского суждения, подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

[00372] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает эксципиент, который можно использовать при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом

безопасна, нетоксична и не является нежелательной ни с биологической, ни иной точки зрения, и включает эксципиент, приемлемый для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека. «Фармацевтически приемлемый эксципиент», используемый в описании и формуле изобретения, включает как один, так и более чем один такой эксципиент.

[00373] Фармацевтические композиции по заявке составлены таким образом, чтобы быть совместимыми с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, *например*, внутривенное, интрадермальное, подкожное, пероральное (*например*, ингаляция), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы из стекла или пластика.

[00374] Соединение или фармацевтическую композицию по заявке можно вводить субъекту многими хорошо известными способами, используемыми в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Выбранная доза должна быть достаточной для эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызвать неприемлемые побочные эффекты. Состояние болезненного состояния и состояние здоровья пациента желательно тщательно контролировать во время и в течение разумного периода после лечения.

[00375] Термин «терапевтически эффективное количество», используемый в настоящем документе, относится к количеству фармацевтического агента для лечения, облегчения или профилактики идентифицированного заболевания или состояния, или для проявления обнаруживаемого терапевтического или модулирующего эффекта. Эффект может быть обнаружен любым способом анализа, известным в данной области техники. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; характера и степени состояния; и терапевтического агента или комбинации терапевтических агентов, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для настоящей ситуации могут быть определены с помощью рутинных экспериментов, которые находятся в компетенции и суждениях клинициста. В одном варианте осуществления, заболевание или нарушение представляет собой заболевание или нарушение, описанное в настоящем документе.

[00376] Для любого соединения, терапевтически эффективное количество может

быть первоначально оценено либо в анализах клеточных культур, *например* неопластических клеток, либо в моделях на животных, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно использовать для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Затем такую информацию можно использовать для определения полезных доз и способов введения людям. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность могут быть определены стандартными фармацевтическими процедурами на культурах клеток или экспериментальных животных, *например*, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, смертельная для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами является терапевтическим индексом и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. Фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы, являются предпочтительными. Дозировка может варьироваться в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[00377] Дозировку и введение корректируют для обеспечения достаточных уровней активного(ых) агента(ов) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, диету, время и частоту введения, комбинацию(и) лекарственных средств, чувствительность реакции и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или один раз в две недели в зависимости от периода полужизни и скорости клиренса конкретного состава.

[00378] Фармацевтические композиции, содержащие активное соединение (*т.е.* соединение по настоящей заявке (*например*, соединение любой из формул или любые отдельные соединения, описанные в настоящем документе)) по настоящей заявке, могут быть изготовлены общеизвестным способом, *например*, с помощью обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, взбалтывания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены обычным образом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активного соединения в препараты, которые можно использовать в фармацевтике. Конечно, подходящий состав зависит от выбранного пути введения.

[00379] Фармацевтические композиции, пригодные для инъекций, включают стерильные водные растворы (если они растворимы в воде) или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Для внутривенного введения, подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях, композиция должна быть стерильной и может быть жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко ввести шприцем. Она должна быть

стабильной в условиях производства и хранения, и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования, и за счет использования поверхностно-активных веществ. Профилактика действия микроорганизмов может быть достигнута различными антибактериальными и противогрибковыми агентами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, аскорбиновой кислотой, тимеросалом и подобными. Во многих случаях будет предпочтительнее включать в композицию изотонические агенты, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть обеспечено включением в композицию агента, замедляющего всасывание, например моностеарата алюминия и желатина.

[00380] Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Как правило, дисперсии готовят путем включения активного соединения в стерильный носитель, который содержит основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций, способами приготовления являются сушка в вакууме и сушка вымораживанием, которые дают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из предварительно стерилизованного отфильтрованного раствора.

[00381] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для перорального терапевтического введения, активное соединение может быть объединено с эксципиентами и использовано в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также могут быть приготовлены с использованием жидкого носителя для полоскания рта, где соединение в жидком носителе применяется перорально и ополаскивается, отхаркивается или проглатывается. Фармацевтически совместимые связующие агенты и/или адъювантные материалы могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и подобные могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующий агент, такой как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; смазывающий агент, такой как стеарат магния или Стеротес; глидант, такой как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[00382] Для введения путем ингаляции, соединение доставляется в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или дозатора, который содержит подходящий газ-вытеснитель, *например*, газ, такой как диоксид углерода, или распылитель.

[00383] Системное введение также может осуществляться трансмукозальным или трансдермальным способом. Для трансмукозального или трансдермального введения в препарате используются пенетранты, соответствующие барьеру, через который необходимо проникнуть. Такие пенетранты широко известны в данной области техники и включают, например, средства для трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществлять с помощью назальных спреев или суппозитория. Для трансдермального введения, активное соединение готовят в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как это обычно известно в данной области техники.

[00384] Активное соединение может быть получено с фармацевтически приемлемыми носителями, которые защитят соединение от быстрого выведения из организма, например, в виде дозированной формы с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы приготовления таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники. Материалы также могут быть получены коммерчески от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомные суспензии (включая липосомы, таргетирующие инфицированные клетки с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также могут быть использованы в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, как описано в патенте США № 4,522,811.

[00385] Особенно выгодно составлять пероральные или парентеральные композиции в виде стандартной дозированной формы для простоты введения и однородности дозировки. Стандартная дозированная форма, используемая в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация стандартных дозированных форм заявки диктуется и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут.

[00386] В терапевтических применениях, дозировки фармацевтических композиций, используемых в соответствии с заявкой, варьируются в зависимости от агента, возраста, веса и клинического состояния пациента-реципиента, и от опыта и суждений клинициста или практикующего врача, проводящего терапию, среди других факторов, влияющих на выбранную дозировку. Дозировки могут варьироваться от примерно 0,01 мг/кг в сутки до

примерно 5000 мг/кг в сутки. Эффективным количеством фармацевтического агента является такое количество, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, отмеченное клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Используемый в настоящем документе термин «эффективная дозировка» относится к количеству активного соединения, которое вызывает желаемый биологический эффект у субъекта или клетки.

[00387] Фармацевтические композиции могут быть включены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по применению.

[00388] Используемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединения по настоящей заявке, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничены ими, минеральные или органические соли кислотных остатков, таких как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты, и подобные. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничены ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, бикарбоновой, карбоновой, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликольарсаниловой, гексилрезорциновой, гидробаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтоевой, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и часто встречающихся аминокислот, *например*, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и *т.д.*

[00389] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, третичную бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и подобные. Настоящая заявка также охватывает соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, *например*, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин,

трометамин, N-метилглюкамин и подобные.

[00390] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), как определено в настоящем документе, одной и той же соли.

[00391] Соединение по настоящей заявке также может быть получено в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональную группу карбоновой кислоты в соединении можно превратить в соответствующий сложный эфир, *например*, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Кроме того, спиртовая группа в соединении может быть превращена в соответствующий сложный эфир, *например*, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

[00392] Соединение по настоящей заявке также может быть получено в виде пролекарств, например, фармацевтически приемлемых пролекарств. Термины «пролекарство» и «пролекарство» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к любому соединению, которое высвобождает активное исходное лекарственное средство *in vivo*. Поскольку известно, что пролекарства улучшают многочисленные желательные качества фармацевтических препаратов (*например*, растворимость, биодоступность, технологичность и *т.д.*), соединение по настоящей заявке может быть доставлено в форме пролекарства. Таким образом, настоящая заявка предназначена для охвата пролекарств заявляемого в настоящее время соединения, способов их доставки и композиций, содержащих их. Предполагается, что «пролекарства» включают любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное исходное лекарство по настоящей заявке *in vivo*, когда такое пролекарство вводят субъекту. Пролекарства в настоящей заявке получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, что модификации расщепляются либо при обычных манипуляциях, либо *in vivo* до исходного соединения. Пролекарства включают соединение по настоящей заявке, в котором гидроксильная, амино, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с образованием свободной гидроксильной, свободной амино, свободной сульфгидрильной, свободной карбоксильной или свободной карбонильной группы, соответственно.

[00393] Примеры пролекарств включают, но не ограничены ими, сложные эфиры (*например*, ацетатные, диалкиламиноацетатные, формиатные, фосфатные, сульфатные и бензоатные производные) и карбаматы (*например*, N, N-диметиламинокарбонил) гидроксильных функциональных групп, сложные эфиры (*например*, этиловые эфиры, морфолиноэтаноловые эфиры) карбоксильных функциональных групп, N-ацильные производные (*например*, N-ацетил), N-основания Манниха, основания Шиффа и енамины аминифункциональных групп, оксимы, ацетали, кетали и енольные эфиры кетоновых и альдегидных функциональных групп в соединения по заявке, и подобные. См. Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

[00394] Соединение или его фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, пролекарства, сольваты, метаболиты, полиморфы, аналоги или производные вводят

перорально, назально, трансдермально, легочно, ингаляционно, трансбуккально, сублингвально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, внутривенно, интратекально и парентерально. В одном варианте осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер вводят перорально. Специалисту в данной области техники известны преимущества определенных путей введения.

[00395] Схему дозирования с использованием соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечную и печеночную функцию больного; и конкретное используемое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или таутомер. Обычно квалифицированный врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для профилактики, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[00396] Способы приготовления и введения соединения, описанного в заявке, можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном варианте осуществления, описанное в настоящем документе соединение и его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединение или его фармацевтически приемлемые соли, сольваты, пролекарства, стереоизомеры или таутомеры будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения требуемой дозировки в диапазоне, описанном в настоящем документе.

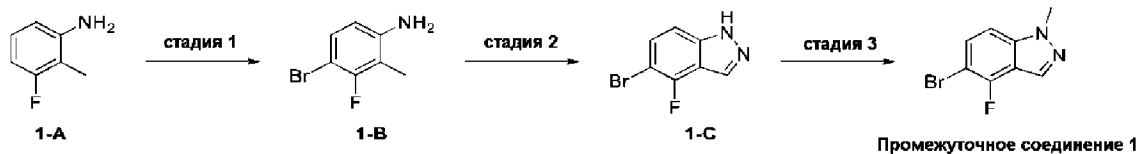
[00397] Все используемые в настоящем документе процентные доли и отношения, если не указано иное, даны по массе. Другие особенности и преимущества настоящей заявки очевидны из различных примеров. Предоставленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные при практическом применении настоящей заявки. Примеры не ограничивают заявленное применение. Основываясь на настоящей заявке, специалист в данной области техники может определить и использовать другие компоненты и методологию, полезные для практической реализации настоящей заявки.

Примеры

[00398] Заявка дополнительно проиллюстрирована следующими примерами и схемами синтеза, которые не следует рассматривать как ограничивающие эту заявку по объему или духу конкретными процедурами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления, и что они не предполагают ограничения объема заявки. Кроме того, следует

понимать, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистам в данной области техники без отклонения от сути настоящей заявки и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1: Синтез промежуточного соединения 1



Стадия 1: 1-B

[00399] К раствору **1-A** (20,0 г, 0,16 моль) в MeCN (500 мл) добавляют NBS (31,3 г, 0,176 моль) порциями при 10°C. Полученную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 30 мин. После охлаждения до 10°C, насыщенный водный Na₂S₂O₃ (500 мл) медленно добавляют в реакционную смесь. Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл x 3) и насыщенным раствором соли (100 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который промывают петролейным эфиром с получением **1-B** (19,2 г, 58,88% выход). МС: m/z=204 (M+1).

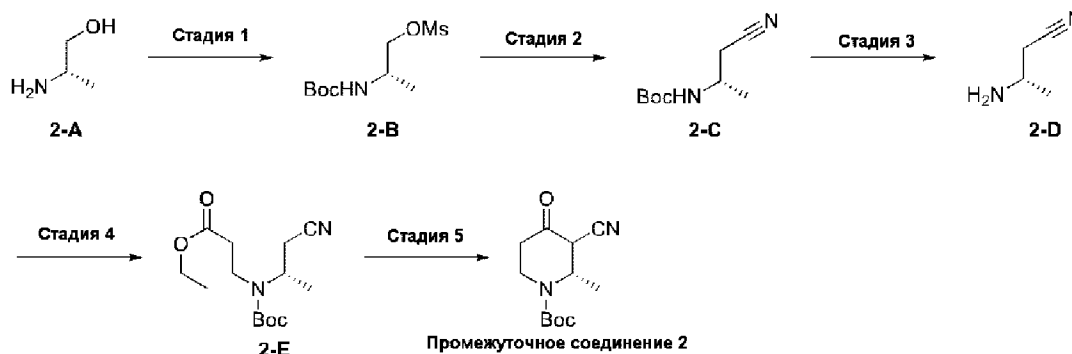
Стадия 2: 1-C

[00400] К раствору **1-B** (19,2 г, 89,3 ммоль) в AcOH (600 мл) добавляют NaNO₂ (7,39 г, 107 ммоль) при 10°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч. После охлаждения до 10°C, водный NaOH (50% масс./масс.) медленно добавляют к реакционной смеси до pH=7-8. Водный слой экстрагируют этилацетатом (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл x 3) и насыщенным раствором соли (100 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией (9% дихлорметан в этилацетате) с получением **1-C** (9,2 г, 45,47% выход). МС: m/z=215 (M+1).

Стадия 3: Промежуточное соединение 1

[00401] К раствору **1-C** (9,2 г, 42,0 ммоль) в ДМФ (50 мл) добавляют *трет*-БуОК (4,7 г, 42,0 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 40 мин. CH₃I (3,1 мл, 50,3 ммоль) добавляют по каплям при 0°C. После перемешивания при 25°C в течение 18 ч, реакционную смесь гасят насыщенным водным NH₄Cl (200 мл), и водный слой экстрагируют этилацетатом (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным водным NH₄Cl (100 мл x 3), водой (100 мл x 3) и насыщенным раствором соли (100 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией (25% петролейный эфир в этилацетате) с получением **Промежуточного соединения 1** (5,5 г, 56,12% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (с, 1H), 7,45 (дд, J=8,8, 6,2 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H) ч/млн; МС: m/z=229 (M+1).

Пример 2: Синтез промежуточного соединения 2



Стадия 1: **2-B**

[00402] К перемешиваемой смеси **2-A** (28,23 г, 0,375 моль) в этилацетате (200 мл) добавляют $(\text{Boc})_2\text{O}$ (86,13 г, 0,395 моль), растворенный в этилацетате (200 мл) по каплям при 0°C в течение 30 мин. Затем, TMEDA (59,6 мл, 0,395 моль) в этилацетате (50 мл) добавляют по каплям при 0°C. MsCl (30,6 мл, 0,395 моль) затем добавляют по каплям при 0°C в течение 46 мин. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 3,2 ч. После фильтрации, фильтрат концентрируют до примерно половины объема и выливают в гексан (800 мл) и перемешивают при 0°C в течение 2 ч. **2-B** (79,6 г, 83,9% выход) получают после фильтрации. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,58 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,04 (с, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,24 (д, $J=6,9$ Гц, 3H) ч/млн; МС: $m/z=254$ ($M+1$).

Стадия 2: **2-C**

[00403] К перемешиваемой смеси цианида натрия (47,2 г, 0,407 моль) в ДМФ (500 мл) добавляют ТВАВ (10,2 г, 31,3 ммоль) и перемешивают при 35°C в течение 2 ч. **2-B** (79,6 г, 0,313 моль) затем добавляют и перемешивают в течение еще 48 ч. Воду (500 мл) добавляют, и водный слой экстрагируют этилацетатом (1000 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **2-C** (43 г, 74% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,68 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 2,80-2,63 (м, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,31 (дд, $J=11,8, 6,0$ Гц, 3H) ч/млн; МС: $m/z=185$ ($M+1$).

Стадия 3: **2-D**

[00404] К смеси **2-C** (43 г, 0,232 моль) в ТГФ (500 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (37,6 мл, 0,580 моль) при 0°C и перемешивают в течение 20 мин. Реакционную смесь нагревают до 65°C и перемешивают в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают до 25°C и фильтруют. Лепешку растворяют в ДХМ (200 мл) и смесь доводят до pH ~ 13 водным карбонатом натрия и NaOH (6 M). После разделения, водный слой экстрагируют ДХМ (300 мл x 3), и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, концентрируют с получением **2-D** (10,1 г, 51% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 3,39-3,26 (м, 1H), 2,40 (м, 2H), 1,24 (д, $J=6,4$ Гц, 3H) ч/млн; МС: $m/z=85$ ($M+1$).

Стадия 4: **2-E**

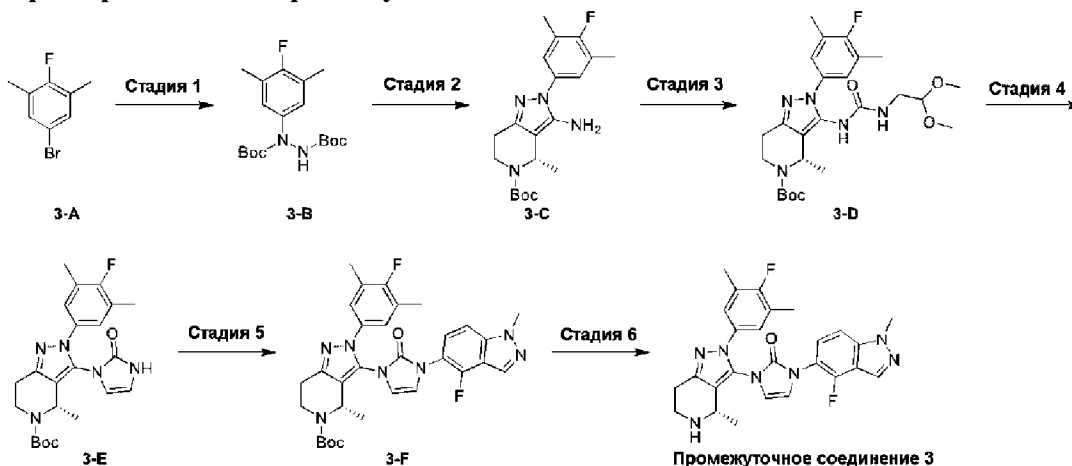
[00405] К раствору **2-D** (10,1 г, 120,2 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляют этилакрилат (14,4 г, 144,2 ммоль) и Et_3N (20 мл, 144,2 ммоль). Реакционный раствор нагревают при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до 25°C, N-метилпиперазин (4 мл, 36,1 ммоль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (33,1 мл, 144,2 ммоль) добавляют и перемешивают при 25°C в течение 14

ч. Воду (100 мл) добавляют, и водный слой экстрагируют толуолом (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, концентрируют с получением **2-Е** (34,1 г, неочищенный). МС: $m/z=285$ ($M+1$).

Стадия 5: Промежуточное соединение 2

[00406] К смеси **2-Е** (34,1 г) в ТГФ (500 мл) добавляют *трет*-БуОК (13,5 г, 120,2 ммоль) при 25°C и перемешивают в течение 2 ч. 2 N HCl (90 мл) добавляют и перемешивают в течение 30 мин. Реакционный раствор разбавляют водой (500 мл) и экстрагируют этилацетатом (500 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=20/1) с получением **Промежуточного соединения 2** (9,2 г, 32% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,17-4,97 (м, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,80 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,24 (м, 1H), 2,53-2,45 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,35-1,31 (м, 3H) ч/млн; МС: $m/z=329$ ($M+1$).

Пример 3: Синтез промежуточного соединения 3



Стадия 1: 3-B

[00407] К раствору **3-A** (2 г, 9,85 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют *n*-BuLi (2,5 M, 3,94 мл, 9,85 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивают при -70°C в течение 1 ч. Ди-*трет*-бутил-дiazен-1,2-дикарбоксилат (2,27 г, 9,85 ммоль) добавляют, и реакционную смесь перемешивают при -40°C в течение 30 мин и нагревают до 25°C в течение еще 2 ч. Водный NH_4Cl (50 мл) добавляют, водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=10/1) с получением **3-B** (2,58 г, 74% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,17-6,92 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,53-1,46 (м, 18H) ч/млн; МС: $m/z=439$ ($M-1$).

Стадия 2: 3-C

[00408] К раствору **3-B** (2,58 г, 7,29 ммоль) в NMP (20 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (1,40 г, 14,58 ммоль). Реакционную смесь нагревают вплоть до 80°C и перемешивают в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливают в толуол (20 мл) и доводят pH до ~ 9 водным K_2CO_3 . Органический слой собирают и сушат над сульфатом натрия. Затем **Промежуточное соединение 2** (1,73 г, 7,29 ммоль) и гидрохлорид пиридина (84,3 мг, 0,73 ммоль) добавляют в органический слой, полученную смесь нагревают при 90°C в течение 1 ч. Реакционную

смесь выливают в воду (40 мл) и доводят pH до ~ 9 водным NaOH и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **3-С** (1,80 г, 66% выход). МС: $m/z=375$ (M+1).

Стадия 3: **3-D**

[00409] К раствору *N*-(2,2-диметоксиэтил)имидазол-1-карбоксамида (1,29 г, 6,47 ммоль) и **3-С** (2,2 г, 5,88 ммоль) в ДМА (30 мл) добавляют *трет*-БуОК (1,98 г, 17,65 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливают в воду (80 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл x 3), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с силикагелем (ДХМ/ЭА=3/1) с получением **3-D** (1,34 г, 45% выход). МС: $m/z=506$ (M+1).

Стадия 4: **3-E**

[00410] К раствору **3-D** (1,29 г, 2,55 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (196 мг, 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждают и доводят pH до ~ 9 водным K_3PO_4 . Woc_2O (222,7 мг, 1,02 ммоль) добавляют к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь выливают в воду (40 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 3), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с силикагелем с получением **3-E** (729 мг, 65% выход). МС: $m/z=442$ (M+1).

Стадия 5: **3-F**

[00411] К раствору **3-E** (700 мг, 1,59 ммоль), **Промежуточного соединения 1** (727 мг, 3,17 ммоль), (1*S*, 2*S*)-(+)-*N*, *N*-диметилциклогексан-1,2-диамина (112,7 мг, 0,79 ммоль) и K_2CO_3 (657 мг, 4,76 ммоль) в NMP (15 мл) добавляют CuI (60,5 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 130°C под аргоном в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливают в воду (40 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 3), сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают на колонке с силикагелем с получением **3-F** (774 мг, 82,6% выход). МС: $m/z=590$ (M+1).

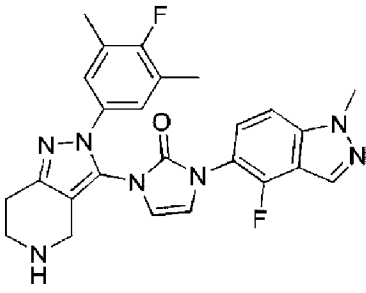
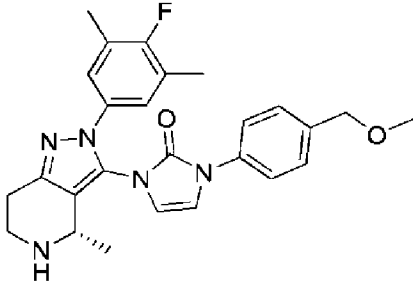
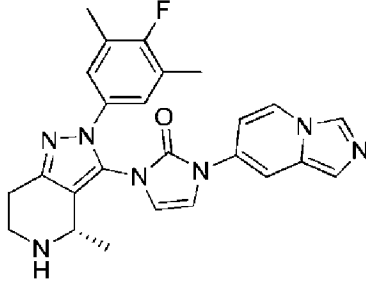
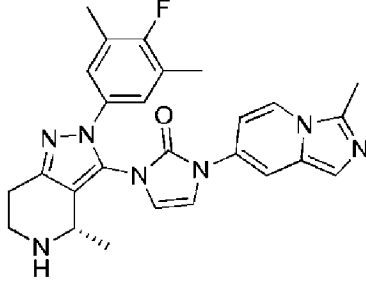
Стадия 6: **Промежуточное соединение 3**

[00412] К раствору **3-F** (400 мг, 678,39 мкмоль) в ДХМ (3 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 3 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Избыток растворителя удаляют при пониженном давлении с получением неочищенного продукта **Промежуточного соединения 3** (396 мг, соль HCl). МС: $m/z=490$ (M+1).

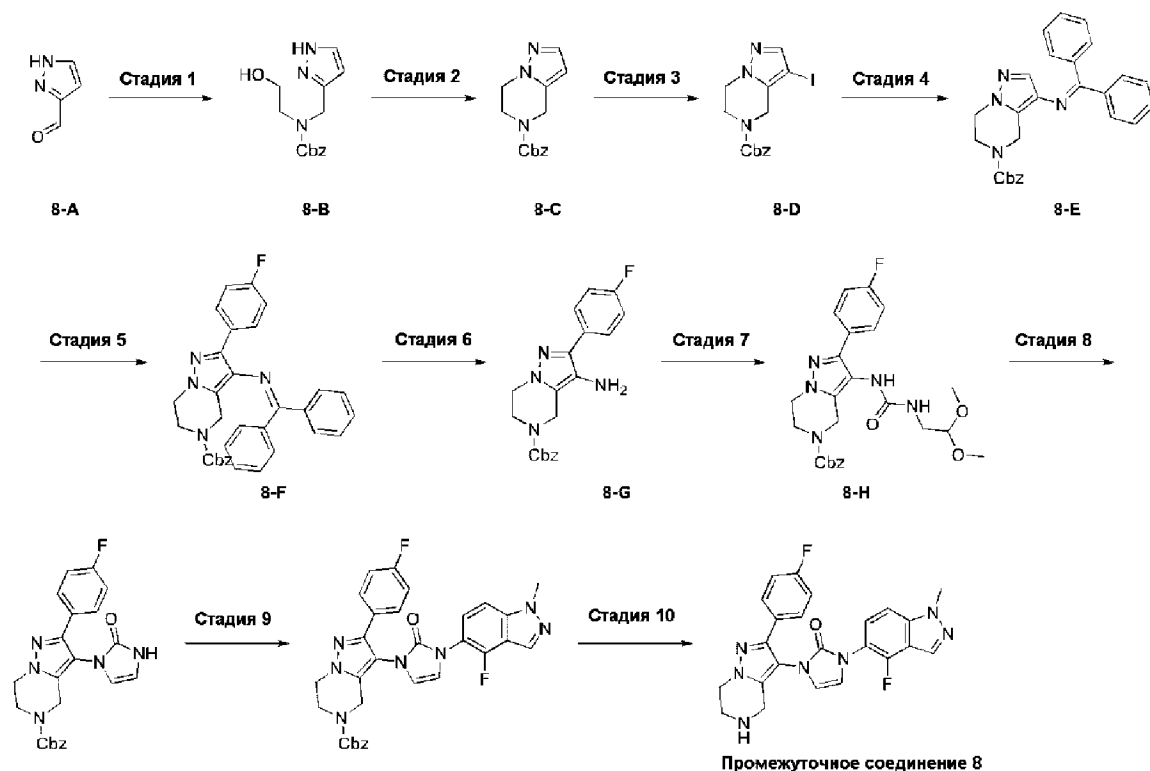
Пример 4: Синтез промежуточных соединений 4-7

[00413] **Промежуточные соединения 4-7** в таблице 1 получают по методике **Промежуточного соединения 3**.

Таблица 1

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 4		МС: $m/z=476,0$ ($M+1$)
Промежуточное соединение 5		МС: $m/z=462,2$ ($M+1$)
Промежуточное соединение 6		МС: $m/z=458,2$ ($M+1$)
Промежуточное соединение 7		МС: $m/z=472,2$ ($M+1$)

Пример 5: Синтез промежуточного соединения 8



Стадия 1: 8-B

[00414] К раствору **8-A** (10 г, 104,07 ммоль) в метаноле (60 мл) добавляют 2-аминоэтанол (7,63 г, 124,89 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Затем боргидрид натрия (4,72 г, 124,89 ммоль) медленно добавляют при 0°C. Полученную смесь перемешивают в течение еще 1 ч, затем выливают в воду (100 мл) и туда бензилхлорформиат (21,29 г, 124,80 ммоль) добавляют по каплям. Полученную смесь перемешивают в течение еще 2 ч. Смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией (ДХМ/МеОН=10/1) с получением **8-B** (16 г, 55,88% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,39-7,14 (м, 5H), 6,20 (д, J=52,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J=7,1 Гц, 2H), 4,52 (с, 2H), 3,89-3,70 (м, 2H), 3,58 (д, J=4,9 Гц, 2H).

Стадия 2: 8-C

[00415] К раствору **8-B** (15 г, 54,49 ммоль) и трифенилфосфина (42,87 г, 163,46 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляют ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (25,52 г, 110,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C по каплям. Полученную смесь перемешивают в течение 16 ч. Смесь концентрируют и остаток растворяют в ДХМ (50 мл) и ТФК (30 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч, смесь концентрируют, повторно растворяют в ДХМ (100 мл) и подщелачивают насыщенным NaHCO₃ до pH 7~8. После разделения, органический слой промывают насыщенным раствором соли (50 мл) и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяют в ДХМ (30 мл), и петролейный эфир добавляют до образования белого осадка. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют и очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **8-C** (10 г, 38,87 ммоль, 71,33% выход). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,51 (шс, 1H), 7,41-7,33 (м, 5H),

6,09 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,75 (с, 2H), 4,30-4,19 (м, 2H), 4,00-3,93 (м, 2H); МС: $m/z=257,9$ (M+1).

Стадия 3: **8-D**

[00416] К раствору **8-C** (6 г, 23,32 ммоль) в MeCN (150 мл) добавляют NIS (7,87 г, 34,98 ммоль) в MeCN (150 мл) по каплям при 0°C. Смесь перемешивают в течение 16 ч затем выливают в воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором Na_2SO_3 (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл) и концентрируют с получением **8-D** (8,2 г, 91,76% выход). МС: $m/z=383,6$ (M+1).

Стадия 4: **8-E**

[00417] Смесь **8-D** (8 г, 20,88 ммоль), дифенилметанимина (7,57 г, 41,76 ммоль), *трет*-бутоксид калия (7,03 г, 62,63 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,91 г, 2,09 ммоль) и xantphos (2,42 г, 4,18 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH=15/1) с получением 1,1-дифенил-*N*-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-3-ил)метанимина (3,3 г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,76-7,72 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 3H), 7,42-7,32 (м, 3H), 7,25-7,20 (м, 2H), 6,04 (с, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,01 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,31-3,23 (м, 2H); МС: $m/z=302,9$ (M+1). Промежуточное соединение растворяют в ДХМ (100 мл) и добавляют ТЭА (3,3 г, 32,7 ммоль), затем бензилхлорформиат (2 г, 11,7 ммоль) добавляют по каплям. После перемешивания в течение 1 ч, смесь промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **8-E** (3,9 г, 42,79% выход). МС: $m/z=436,7$ (M+1).

Стадия 5: **8-F**

[00418] Смесь **8-E** (2,16 г, 4,95 ммоль), 1-бром-4-фтор-бензола (1,73 г, 9,90 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (333,29 мг, 1,48 ммоль), 1,10-фенантролина (891,73 мг, 4,95 ммоль) и Cs_2CO_3 (4,84 г, 14,85 ммоль) в толуоле (50 мл) перемешивают при 140°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **8-F** (280 мг, 10,66% выход). МС: $m/z=558,7$ (M+1).

Стадия 6: **8-G**

[00419] К раствору **8-F** (160 мг, 301,55 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (10 мл) и насыщенным водным NaHCO_3 (20 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **8-G** (110 мг, 99,56% выход). МС: $m/z=367,2$ (M+1).

Стадия 7: **8-H**

[00420] К раствору трифосгена (90 мг, 300,23 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляют **8-G** (110 мг, 300,23 мкмоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C, затем ТЭА (152 мг, 1,50 ммоль) в ТГФ (5 мл).

Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем 2,2-диметоксиэтанамина (158 мг, 1,50 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение еще 1 ч. Смесь разбавляют насыщенным раствором соли (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (10 мл). Органический слой сушат, концентрируют с получением **8-Н** (140 мг, 93,73% выход). МС: $m/z=497,7(M+1)$.

Стадия 8: **8-I**

[00421] Раствор **8-Н** (140 мг, 281,40 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 1 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл) и ДХМ (10 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=1/2) с получением **8-I** (105 мг, 86,09% выход). МС: $m/z=434,2(M+1)$.

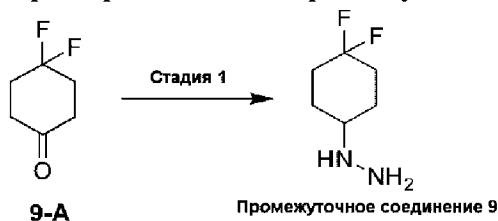
Стадия 9: **8-J**

[00422] Смесь **8-I** (105 мг, 242,25 мкмоль), **Промежуточного соединения 1** (83 мг, 363,38 мкмоль), (1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-диметилциклогексан-1,2-диамина (34 мг, 242,25 мкмоль), CuI (46 мг, 242,25 мкмоль) и K₂CO₃ (100 мг, 726,75 мкмоль) в диоксане (5 мл) перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА =1/1) с получением **8-J** (55 мг, 39,04% выход). МС: $m/z=582,1(M+1)$.

Стадия 10: **Промежуточное соединение 8**

[00423] К раствору **8-J** (55 мг, 94,57 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляют раствор трихлорида бора в ДХМ (2 мл, 1 М) при 0°C и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакцию гасят MeOH (2 мл) и разбавляют насыщенным водным NaHCO₃ (20 мл) и ДХМ (10 мл). После разделения, органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **Промежуточного соединения 8** (45 мг, неочищенный). МС: $m/z=448,2(M+1)$.

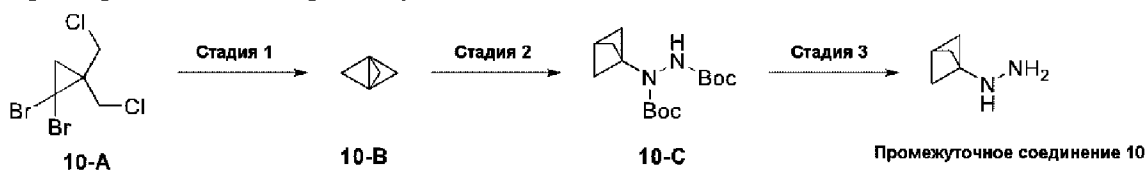
Пример 6а: Синтез промежуточного соединения 9



[00424] Смесь **9-A** (7,83 г, 58,38 ммоль), *трет*-бутил *N*-аминокарбамата (7,72 г, 58,38 ммоль) и гексана (100 мл) перемешивают до кипения с обратным холодильником в течение 1 ч. Белое твердое вещество фильтруют и промывают гексаном. К этому твердому веществу добавляют 1 М раствор бора в ТГФ (58,35 мл) с получением прозрачной смеси, которую перемешивают при комнатной температуре до прекращения выделения водорода. 6 М HCl (58,35 мл) добавляют и смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 45 мин. Смесь концентрируют в вакууме и промывают ТГФ с получением **Промежуточного соединения 9** (9,36 г, 99% выход, соль HCl). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО)

δ 7,15 (шс, 5H), 3,09 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,16-1,94 (м, 4H), 1,94-1,72 (м, 2H), 1,57 (м, 2H); МС: $m/z=151,0$ (M+1).

Пример 6b: Синтез промежуточного соединения 10



Стадия 1: 10-B

[00425] К перемешиваемой и охлаждаемой смеси (-50°C) **10-A** (20 г, 67,38 ммоль) в пентане (15 мл) и диэтиловом эфире (3 мл) в 500 мл 3-горлой КДК (с присоединенной линией для азота, термометром и капельной воронкой) медленно добавляют эфирный раствор комплекса метиллития и бромида лития (1 М, 161,72 мл). После завершения добавления, смесь нагревают до 0°C . Через 2 ч, капельную воронку откачивают в дистилляционную насадку с присоединенной 200 мл КДК в -78°C бане. Вакуум медленно применяют к системе, и собирают дистиллят. Получают раствор **10-B** (130 мл, примерно 0,3 М) в диэтиловом эфире, который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки, ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,93 (с, 6H).

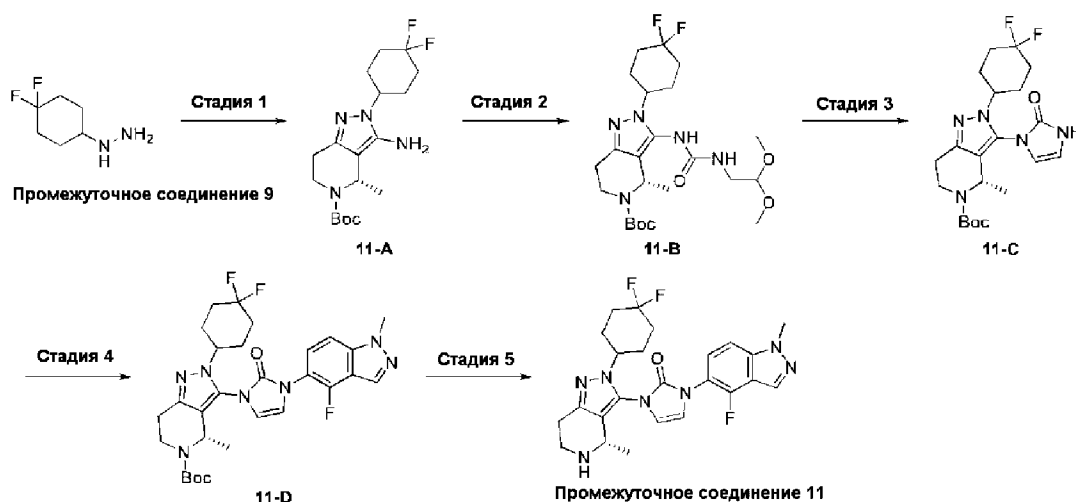
Стадия 2: 10-C

[00426] В атмосфере азота, $\text{Mn}(\text{dpm})_3$ (435,41 мг, 720,0 мкмоль) растворяют в изопропанолe (200 мл) и охлаждают до 0°C . Раствор фенилсилана (3,90 г, 36,0 ммоль) и *трет*-бутил (*NE*)-*N*-*трет*-бутоксикарбонилиминокарбамата (12,43 г, 54,0 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляют, затем **10-B** (0,3 М, 120 мл) в простом эфире/пентане. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 21 ч. Реакцию гасят добавлением воды (200 мл) и насыщенным раствором соли (500 мл). Смесь перемешивают в течение 5 мин и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=10/ 1) с получением **10-C** (8,3 г, 77,27% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,00 (с, 1H), 2,37 (с, 1H), 1,92 (с, 6H), 1,40 (с, 18H).

Стадия 3: Промежуточное соединение 10

[00427] К раствору **10-C** (8,3 г, 27,82 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляют HCl /диоксан (4 М, 69,54 мл) при 25°C . Реакцию перемешивают при 25°C в течение 16 ч. После фильтрации, твердое вещество собирают и сушат с получением **Промежуточного соединения 10** (3,3 г, 69,35% выход, соль HCl).

Пример 7: Синтез промежуточного соединения 11



Стадия 1: 11-A

[00428] К раствору **Промежуточного соединения 2** (1,2 г, 5,04 ммоль) в этаноле (11 мл) добавляют **Промежуточное соединение 9** (1,12 г, 5,04 ммоль) и HCl (2 М, 4 мл) при 25°C. Полученную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 1 ч. Смесь гасят насыщенным водным K₂CO₃ и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Органические слои сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают комби-флэш, элюируя ДХМ/MeOH=20/1 с получением **11-A** (0,998 г, 53% выход). МС: m/z=371,0 (M+1).

Стадия 2: 11-B

[00429] К раствору трифосгена (480 мг, 1,62 ммоль) в ТГФ (66 мл) добавляют **11-A** (600 мг, 1,62 ммоль) и триэтиламин (819 мг, 8,1 ммоль). Полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Затем реакцию охлаждают до 0°C, добавляют 2,2-диметоксиэтанамина (851 мг, 8,1 ммоль), смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение еще 3 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением **11-B** (1,46 г, неочищенный). МС: m/z=501,8 (M+1).

Стадия 3: 11-C

[00430] К раствору **11-B** (1,36 г) в ДХМ (14 мл) добавляют HCl в диоксане (4 М, 7,46 мл). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь доводят до pH ~ 10 водным NaOH. Добавляют Woc₂O (710 мг, 3,25 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливают в воду (15 мл) и экстрагируют этилацетатом (15 мл x 3). Органический слой промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают на колонке с силикагелем (ДХМ/метанол=20/1) с получением **11-C** (378 мг, 31% выход). МС: m/z=437,8 (M+1).

Стадия 4: 11-D

[00431] К раствору **Промежуточного соединения 1** (275,37 мг, 1,20 ммоль), **11-C** (338 мг, 1,0 ммоль), (1*S*,2*S*)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (342,02 мг, 2,40 ммоль) и CuI (228,97 мг, 1,20 ммоль) в диоксане (17 мл) добавляют K₂CO₃ (332,33 мг, 2,40

ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C под аргоном в течение 16 ч. Полученную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают комби-флэш (элюируя ДХМ/метанолом=20/1) с получением **11-D** (309 мг, 52% выход). МС: $m/z=585,7$ ($M+1$).

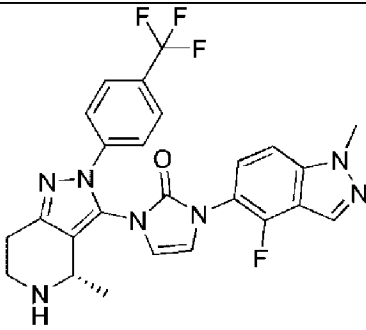
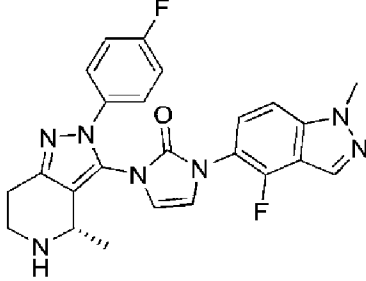
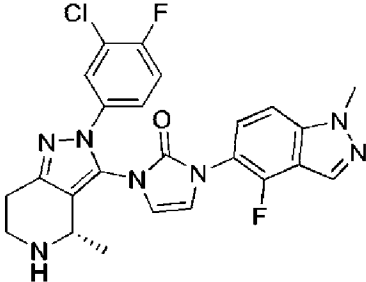
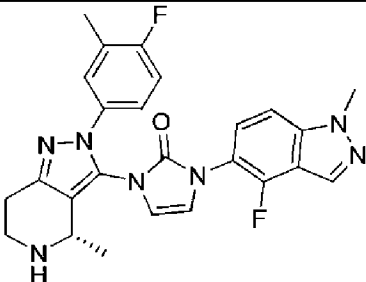
Стадия 5: Промежуточное соединение 11

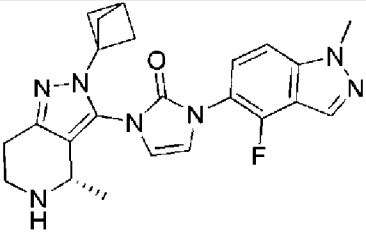
[00432] Смесь **11-D** (309 мг, 0,527 ммоль) и HCl в диоксане (4 M, 10,55 мл) перемешивают в течение 0,5 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением **Промежуточного соединения 11** (250 мг, 97% выход). МС: $m/z=485,8$ ($M+1$).

Пример 8: Синтез промежуточных соединений 12-16

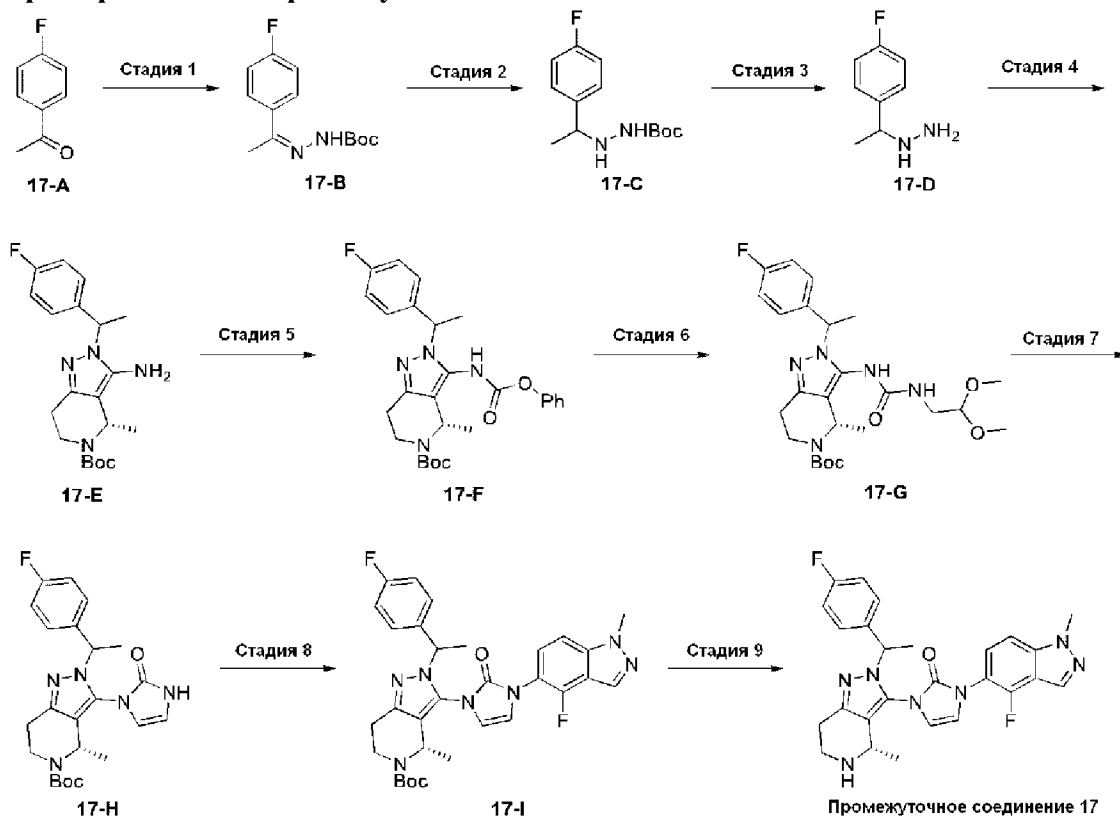
[00433] **Промежуточные соединения 12-16** в таблице 2 получают по методике **Промежуточного соединения 11**.

Таблица 2

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 12		МС: $m/z=512,2$ ($M+1$).
Промежуточное соединение 13		МС: $m/z=462,2$ ($M+1$).
Промежуточное соединение 14		МС: $m/z=496,1$ ($M+1$).
Промежуточное соединение 15		МС: $m/z=476,2$ ($M+1$).

Промежуточное соединение 16		МС: $m/z=433,9$ ($M+1$).
--------------------------------	---	----------------------------

Пример 9: Синтез промежуточного соединения 17



Стадия 1: 17-B

[00434] К раствору **17-A** (10 г, 72,39 ммоль) в изопропиловом спирте (80 мл) добавляют трет-бутил N-аминокарбамат (9,57 г, 72,39 ммоль) при 25°C. Полученную смесь нагревают до 90°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляют петролейный эфир (160 мл) при 25°C и полученную смесь перемешивают в течение 10 минут и фильтруют, остаток промывают петролейным эфиром (40 мл x 2) и сушат с получением **17-B** (12 г, 65% выход). МС: $m/z=197,2$ ($M+1-56$).

Стадия 2: 17-C

[00435] К раствору **17-B** (10 г, 39,64 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляют палладий (843 мг, 7,93 ммоль) при 25°C в атмосфере водорода. Полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакцию фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением **17-C** (9 г, 89% выход). МС: $m/z=277,2$ ($M+23$).

Стадия 3: 17-D

[00436] К раствору **17-C** (1 г, 3,93 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 2 мл) при 25°C, смесь перемешивают в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением **17-D** (0,72 г, 95% выход, соль HCl). МС: $m/z=155$

(M+1).

Стадия 4: 17-E

[00437] К смеси **17-D** (1,1 г, 7,13 ммоль, соль HCl) в этаноле (50 мл) добавляют N-этил-N-изопропил-пропан-2-амин (1,38 г, 10,70 ммоль) при 25°C и перемешивают в течение 3 минут, затем **Промежуточное соединение 2** (1,70 г, 7,13 ммоль) добавляют к смеси. Полученную смесь перемешивают при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают флэш (30% этилацетат в петролейном эфире) с получением **17-E** (1,5 г, 56% выход). МС: m/z=375,3 (M+1).

Стадия 5: 17-F

[00438] К раствору **17-E** (450 мг, 1,20 ммоль), ДИЭА (465 мг, 3,61 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют фенилхлорформиат (376 мг, 2,40 ммоль) и реакцию перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакцию концентрируют с получением **17-F** (590 мг, неочищенный). МС: m/z=495, (M+1).

Стадия 6: 17-G

[00439] Неочищенный **17-F** (590 мг, 1,2 ммоль) растворяют в 5 мл пиридина, туда добавляют 2,2-диметоксиэтанамин (379 мг, 3,61 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакцию концентрируют с получением **17-G** (3 г, неочищенный). МС: m/z=506 (M+1).

Стадия 7: 17-H

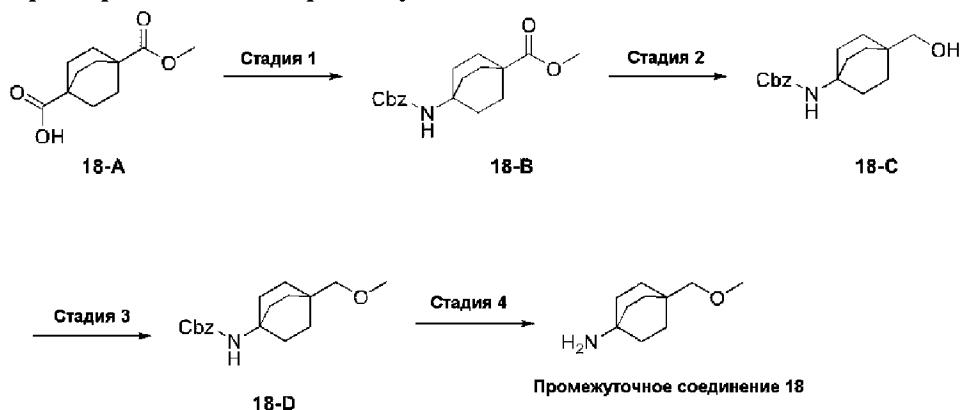
[00440] Раствор неочищенного **17-G** (3 г) в ТГФ (5 мл) обрабатывают метансульфоновой кислотой (569 мг, 5,93 ммоль). Раствор перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Водный K₃PO₄ добавляют для доведения pH ~ 9 и затем добавляют WO₃O (388 мг, 1,78 ммоль) и реакцию перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакцию выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3), органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) с получением **17-H** (300 мг, 56,5% выход за 3 стадии). МС: m/z=442,1, (M+1).

Стадия 8: 17-I

[00441] К раствору **17-H** (300 мг, 679,5 мкмоль) и **Промежуточного соединения 1** в NMP (2 мл) добавляют N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (82 мг, 579,84 мкмоль), CuI (69 мг, 362,4 мкмоль) и K₂CO₃ (300 мг, 2,17 ммоль), реакцию нагревают при 130°C в течение 3 ч. Реакцию разбавляют 10 мл этилацетата и промывают насыщенным раствором соли (10 мл x 5). Органический слой сушат, концентрируют и очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=5/3) с получением **17-I** (320 мг, 75,9% выход). МС: m/z=590,2, (M+1).

Стадия 9: Промежуточное соединение 17

[00442] К раствору **17-I** (320 мг, 542,71 мкмоль) в ДХМ (4 мл) добавляют ТФК (6,19 г, 54,27 ммоль, 4,2 мл), реакцию перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Растворитель удаляют, остаток обрабатывают 5 мл толуола и концентрируют, и повторяют три раза с получением **Промежуточного соединения 17** (250 мг, 89% выход, соль ТФК). МС: m/z=490,1 (M+1).

Пример 10: Синтез промежуточного соединения 18**Стадия 1: 18-B**

[00443] К раствору **18-A** (6 г, 28,27 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляют бензиловый спирт (3,06 г, 28,27 ммоль, 2,91 мл), ДФФА (10,31 г, 42,41 ммоль), триэтиламин (7,15 г, 70,68 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 20 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (200 мл) и промывают водным NaHCO₃ (100 мл x 2). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=2/1) с получением **18-B** (5,8 г, 58,18% выход). МС: m/z=317,8 (M+1).

Стадия 2: 18-C

[00444] К раствору **18-B** (5 г, 15,75 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют боргидрид натрия (5,96 г, 157,54 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 18 ч и гасят 100 мл HCl (1M) и экстрагируют этилацетатом (200 мл x 3), объединенные органические фазы сушат с сульфатом натрия, концентрируют при пониженном давлении с получением **18-C** (5,3 г, неочищенный). МС: m/z=289,9 (M+1).

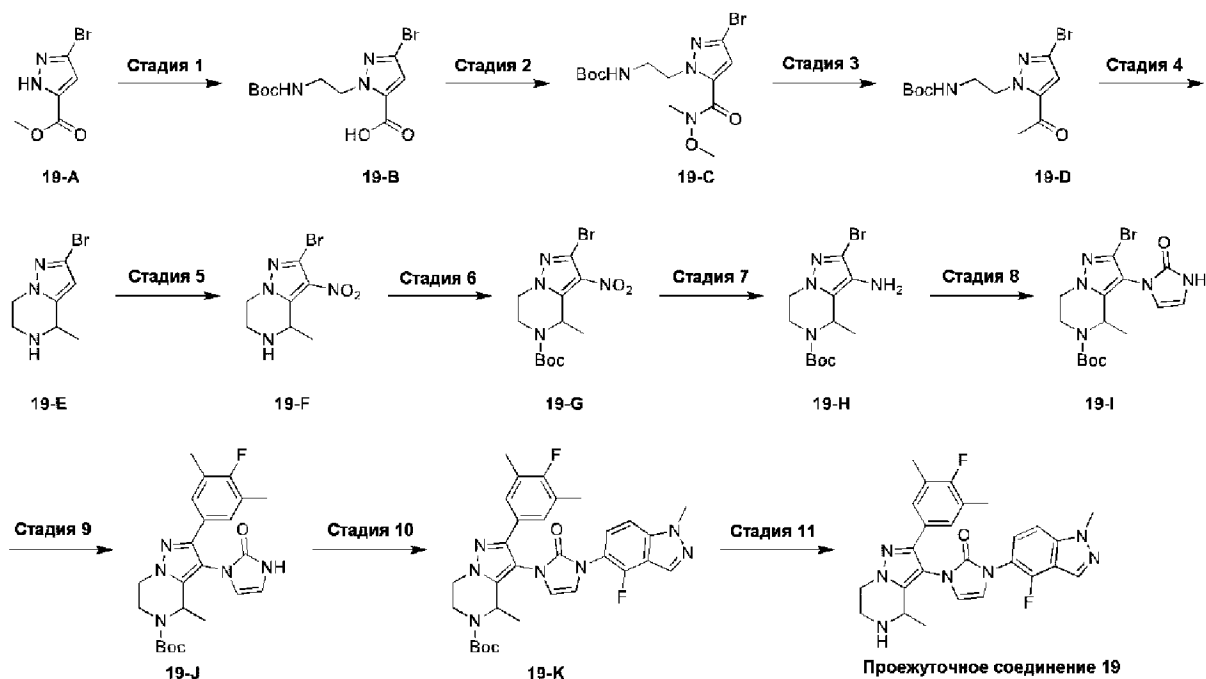
Стадия 3: 18-D

[00445] К смеси **18-C** (1,5 г, 5,19 ммоль), трифторметансульфоната серебра (2 г, 7,78 ммоль) и ДХМ (22,5 мл) добавляют MeI (1,1 г, 7,78 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Полученную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают комби-флэш (ПЭ/ЭА=2/1) с получением **18-D** (323 мг, 20% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,51-7,20 (м, 5H), 6,93 (с, 1H), 4,95 (с, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,93 (с, 2H), 1,73 (дд, J=9,8, 6,2 Гц, 6H), 1,42 (дд, J=9,8, 6,2 Гц, 6H); МС: m/z=303,9 (M+1).

Стадия 4: Промежуточное соединение 18

[00446] Смесь **18-D** (323 мг, 1,06 ммоль), Pd/C (40 мг) и метанол (10 мл) перемешивают под H₂ в течение 18 ч. Реакцию фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением **Промежуточного соединения 18** (190 мг, неочищенный). МС: m/z=170,2 (M+1).

Пример 11: Синтез промежуточного соединения 19



Стадия 1: 19-B

[00447] К раствору **19-A** (5 г, 24,39 ммоль), ДЭАД (5,10 г, 29,27 ммоль) и трет-бутил N-(2-аминоэтил)карбамата (4,69 г, 29,27 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют Ph_3P (7,68 г, 29,27 ммоль) при 0°C в течение 0,5 ч. Затем смесь перемешивают в течение 4 ч, затем добавляют MeOH (50 мл), воду (12 мл) и NaOH (1,95 г, 48,78 ммоль), который затем перемешивают еще в течение 1 ч. Смесь концентрируют, воду (50 мл) добавляют, смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Водную фазу подкисляют (1 М HCl) до pH ~ 3 и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **19-B** (8,1 г, 24,24 ммоль, 99,4% выход).

Стадия 2: 19-C

[00448] К смеси **19-B** (8,1 г, 24,24 ммоль), N-метоксиметанамина (1,48 г, 15,18 ммоль, соль HCl) в ДХМ (100 мл) добавляют ТЭА (7,36 г, 72,72 ммоль, 10,14 мл) и ГАТУ (9,22 г, 24,24 ммоль) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при 30°C. Затем, добавляют этилацетат (100 мл) и реакционную смесь промывают H_2O (100 мл x 3), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=5/1-1/1) с получением **19-C** (7,7 г, 20,41 ммоль, 84,21% выход).

Стадия 3: 19-D

[00449] К раствору **19-C** (7 г, 18,56 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют MeMgBr (1 М, 92,78 мл) при 0°C. Затем смесь перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией (ЭА/ПЭ=1/10-1/1) с получением **19-D** (6 г, 18,06 ммоль, 97,34% выход). МС: $m/z=232,0$ ($M+1-100$).

Стадия 4: 19-E

[00450] К смеси **19-D** (6 г, 18,06 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляют HCl/диоксан (4 М, 40 мл) при 0°C и перемешивают в течение 1 ч, реакционную смесь концентрируют с

получением белого твердого вещества. Затем, добавляют ДХМ (40 мл) и ТЭА (18,28 г, 180,62 ммоль, 25,17 мл), добавляют NaBH_3CN (4,54 г, 72,25 ммоль) при 0°C и перемешивают в течение 2 ч. Раствор концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=50/1-10/1, об./об.) с получением **19-E** (3,1 г, 14,35 ммоль, 79,43% выход).

Стадия 5: 19-F

[00451] К смеси **19-E** (3,1 г, 14,35 ммоль) в H_2SO_4 (40 мл) добавляют KNO_3 (7,25 г, 71,73 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 5 ч при 45°C. Затем, раствор выливают в ледяную воду (200 мл) и желтое твердое вещество получают и фильтруют. Затем твердое вещество растворяют в HCl/MeOH (4 М, 50 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением **19-F** (2 г, 7,66 ммоль, 53,40% выход).

Стадия 6: 19-G

[00452] К смеси **19-F** (1,8 г, 6,89 ммоль) и ТЭА (2,09 г, 20,68 ммоль, 2,88 мл) в ДХМ (30 мл) добавляют Wos_2O (1,81 г, 8,27 ммоль) при 25°C и перемешивают в течение 2 ч. Затем, раствор концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-4/1) с получением **19-G** (2,0 г, 5,54 ммоль, 80,31% выход).

Стадия 7: 19-H

[00453] К смеси **19-G** (1,5 г, 4,15 ммоль) и NH_4Cl (2,22 г, 41,53 ммоль) в этаноле (50 мл) и воде (50 мл) добавляют Zn (1,36 г, 20,76 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают в течение 1 ч, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-2/1) с получением **19-H** (1,1 г, 3,32 ммоль, 79,97% выход).

Стадия 8: 19-I

[00454] К смеси **19-H** (800 мг, 2,42 ммоль) и бис(трихлорметил)карбоната (2,15 г, 7,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют ТЭА (977,66 мг, 9,66 ммоль, 1,35 мл) при -78°C и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 2,2-диметоксиэтанамин (1,27 г, 12,08 ммоль, 1,32 мл) и перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Смесь концентрируют с получением остатка, который растворяют в ТГФ (20 мл) и добавляют трифторметансульфоновую кислоту (724,99 мг, 4,83 ммоль, 423,97 мкл) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при 70°C. Добавляют Wos_2O (1,05 г, 4,83 ммоль, 1,11 мл) и перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Смесь фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/1-1/0) с получением **19-I** (600 мг, 1,51 ммоль, 62,37% выход).

Стадия 9: 19-J

[00455] К смеси **19-I** (68,91 мг, 173,03 мкмоль) и (4-фтор-3,5-диметил-фенил)бороновой кислоты (37,78 мг, 224,94 мкмоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (1 мл) добавляют Pd(dppf)Cl_2 (12,66 мг, 17,30 мкмоль) и K_2CO_3 (71,74 мг, 519,10 мкмоль) при 30°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при 100°C. Смесь фильтруют и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле

(ЭА/ПЭ=1/1-1/0) с получением **19-J** (70 мг, 158,55 мкмоль, 91,63% выход).

Стадия 10: 19-K

[00456] Смесь **19-J** (70 мг, 158,55 мкмоль), **Промежуточного соединения 1** (62,26 мг, 271,80 мкмоль), K₂CO₃ (75,13 мг, 543,60 мкмоль) и CuI (17,25 мг, 90,60 мкмоль) в NMP (5 мл) перемешивают при 80°C в течение 6 ч. Затем, раствор концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА/ТЭА=4/1/0,01-1/1:0,01) с получением **19-K** (68 мг, 115,33 мкмоль, 72,7% выход). МС: m/z=590,4 (M+1).

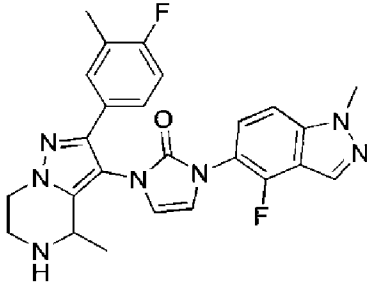
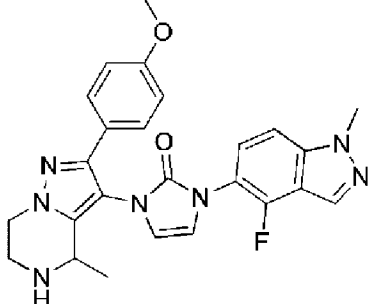
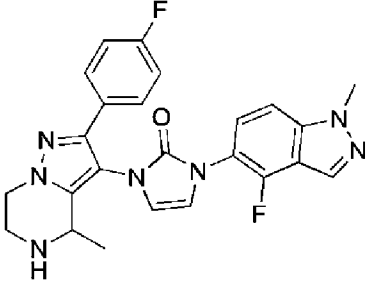
Стадия 11: Промежуточное соединение 19

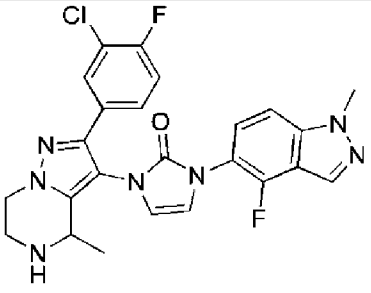
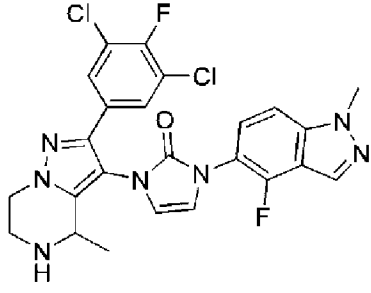
[00457] **19-K** (50 мг, 84,80 мкмоль) растворяют в HCl/диоксане (4 М, 2 мл) и перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакцию затем концентрируют с получением **Промежуточного соединения 19** (45 мг, 95% выход). МС: m/z=490,1 (M+1).

Пример 12: Синтез промежуточных соединений 20-24

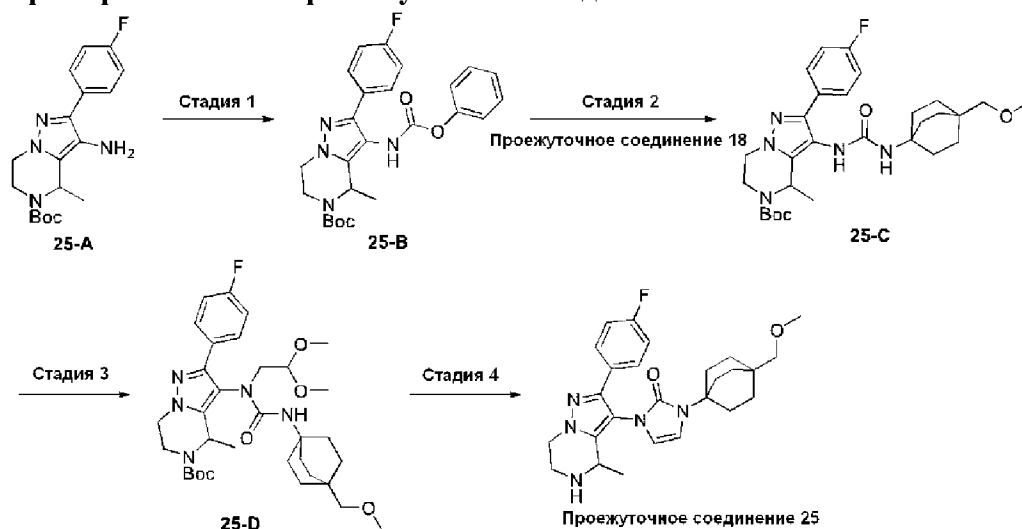
[00458] **Промежуточные соединения 20-24** в таблице 3 получают по методике **Промежуточного соединения 19**.

Таблица 3

Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 20		МС: m/z=476 (M+1).
Промежуточное соединение 21		МС: m/z=474 (M+1).
Промежуточное соединение 22		МС: m/z=462,1 (M+1).

Промежуточное соединение 23		МС: $m/z=496,1$ ($M+1$)
Промежуточное соединение 24		МС: $m/z=530,1$ ($M+1$)

Пример 13: Синтез промежуточного соединения 25



Стадия 1: 25-B

[00459] К раствору **25-A** (промежуточного соединения для **Промежуточного соединения 22**, 0,26 г, 750,58 мкмоль), ДИЭА (291 мг, 2,25 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют фенилхлорформиат (153 мг, 975,76 мкмоль). Реакцию перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Реакцию концентрируют с получением **25-B** (0,4 г, неочищенный). МС: $m/z=467,1$ ($M+1$).

Стадия 2: 25-C

[00460] К раствору **25-B** (0,4 г) в пиридине (8 мл) добавляют **Промежуточное соединение 18** (290 мг, 1,71 ммоль), реакцию перемешивают при 20°C в течение 15 ч. Смесь концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **25-C** (0,33 г, 71% выход). МС: $m/z=542,2$ ($M+1$).

Стадия 3: 25-D

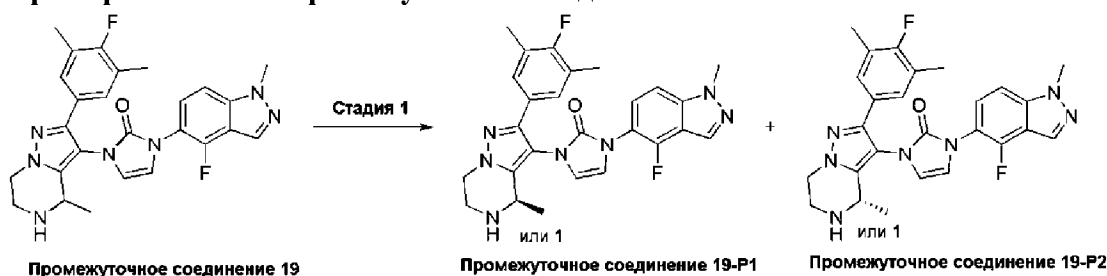
[00461] К раствору **25-C** (0,3 г, 553,86 мкмоль) в диоксане (10 мл) добавляют 2-бром-1,1-диметокси-этан (2,8 г, 16,62 ммоль, 2 мл), *трет*-БуОК (620 мг, 5,54 ммоль) и 18-краун-6 (586 мг, 2,22 ммоль). Реакцию герметично закрывают в пробирке и нагревают при 120°C в течение 36 ч. Растворитель удаляют, и остаток разбавляют 20 мл этилацетата. Органический

слой промывают водой (5 мл x 2), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **25-D** (0,18 г, 52% выход). МС: $m/z=630,4$ ($M+1$).

Стадия 4: Промежуточное соединение 25

[00462] К раствору **25-D** (0,18 г, 285,82 мкмоль) в этилацетате (2 мл) добавляют HCl (2 М, 1,4 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 6 ч. Реакцию концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с обращенной фазой (55% MeCN в воде) с получением **Промежуточного соединения 25** (0,08 г, 56% выход). МС: $m/z=466,2$ ($M+1$).

Пример 14: Синтез промежуточных соединений 19-P1 и 19-P2



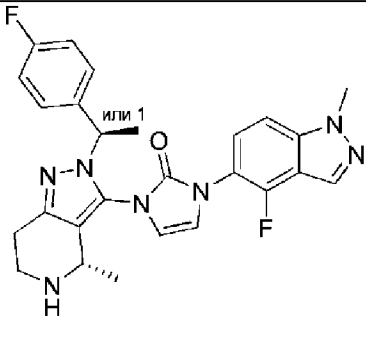
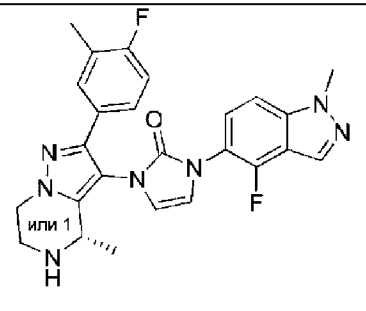
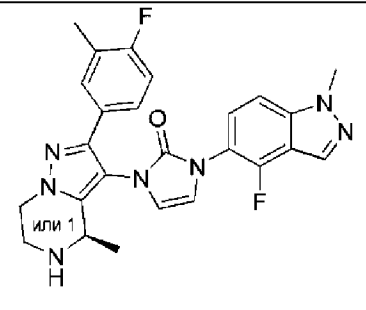
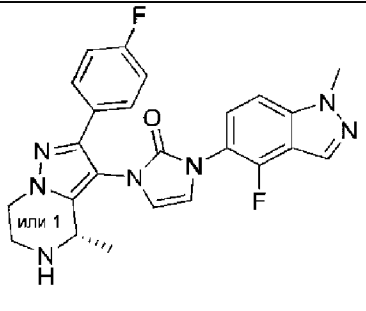
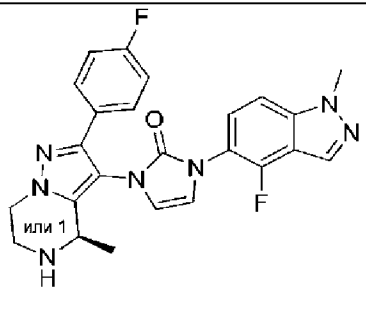
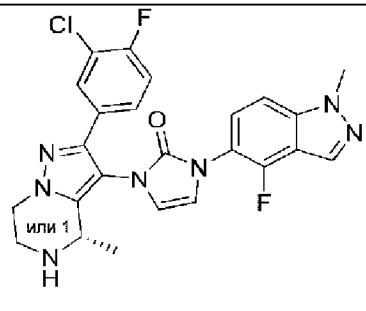
[00463] **Промежуточное соединение 19** (45 мг) отделяют СЖХ (Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д. 5 мкм; Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% NH₄OH)=65/35; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: UV 214 нм; Температура: 35°C) с получением **Промежуточного соединения 19-P1** (23 мг) и **Промежуточного соединения 19-P2** (16 мг).

Пример 15: Выделение промежуточных соединений 17-P1, 17-P2, 20-P1, 20-P2, 22-P1, 22-P2, 23-P1, 23-P2, 24-P1, 24-P2, 25-P1 и 25-P2

[00464] Соединения в таблице 4 получают СЖХ разделением как **Промежуточное соединение 19-P1** и **Промежуточное соединение 19-P2**.

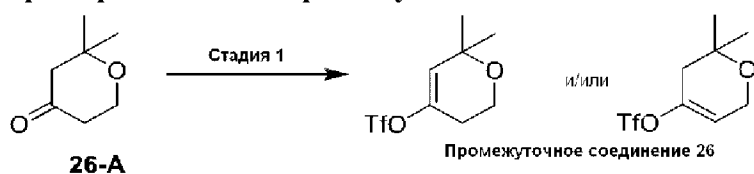
Таблица 4

Название	Структура	Условия хирального разделения
Промежуточное соединение 17-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK IC-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ •OH)=56/44; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C

Промежуточное соединение 17-P2		
Промежуточное соединение 20-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ •OH)=65/35; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C
Промежуточное соединение 20-P2		
Промежуточное соединение 22-P1		Колонка: CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм, 5 мкм; Модификатор: 50% метанол (0,2% ДЭА); Общий поток: 40 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C
Промежуточное соединение 22-P2		
Промежуточное соединение 23-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ •OH)=70/30; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм;

Промежуточное соединение 23-P2		Температура: 35°C
Промежуточное соединение 24-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OZ-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ •OH)=70/30; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C
Промежуточное соединение 24-P2		
Промежуточное соединение 25-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ •OH)=80/20; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C
Промежуточное соединение 25-P2		

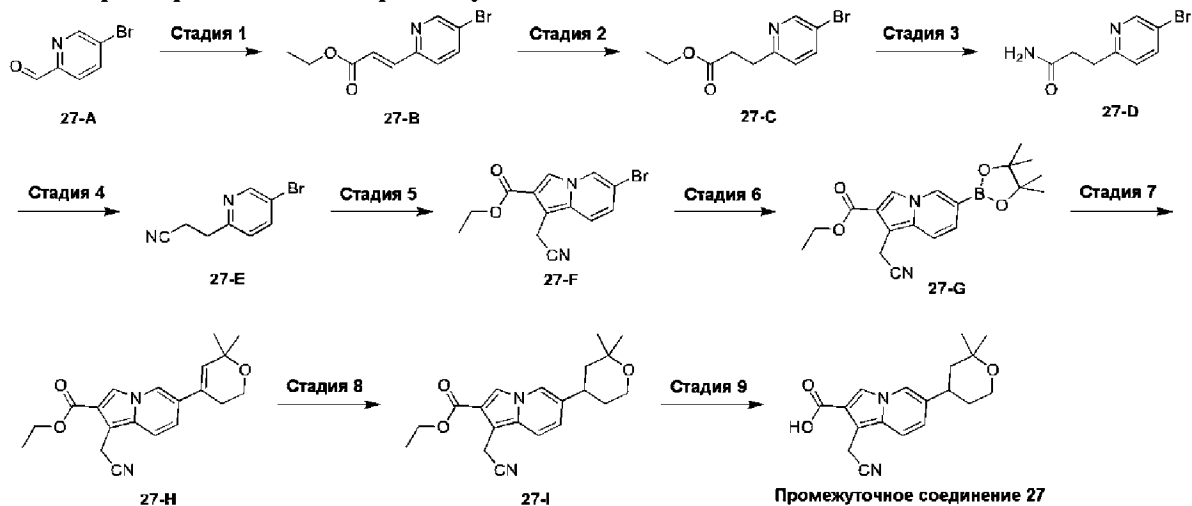
Пример 16: Синтез промежуточного соединения 26



[00465] К раствору **26-A** (25 г, 195,05 ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляют LDA (2 М, 117,03 мл) при -70°C в течение 0,5 ч. Смесь перемешивают при -70°C в течение 0,5 ч и затем 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (76,65 г, 214,56

ммоль) в ТГФ (250 мл) добавляют к реакционной смеси при -60°C в течение 1 ч. После добавления, температуру медленно повышают до 25°C . Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасят водным NH_4Cl (200 мл) и экстрагируют этилацетатом (300 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют на роторном испарителе с получением **Промежуточного соединения 26** (95 г, неочищенное).

Пример 17: Синтез промежуточного соединения 27



Стадия 1: 27-B

[00466] К раствору **27-A** (25 г, 134,40 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют этил 2-(трифенил-фосфаниден)ацетат (46,82 г, 134,40 ммоль). Реакцию перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое затем промывают ПЭ/ЭА=10/1 (100 мл) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-5/1) с получением **27-B** (26,5 г, 77% выход). МС: $m/z=256,0$ ($M+1$, ИЭР).

Стадия 2: 27-C

[00467] К раствору **27-B** (30 г, 117,14 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляют NaBH_4 (5,32 г, 140,57 ммоль) и NiCl_2 (1,52 г, 11,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь разбавляют водой (200 мл), экстрагируют ЭА (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **27-C** (25 г, 82% выход). МС: $m/z=258,0$ ($M+1$).

Стадия 3: 27-D

[00468] К раствору **27-C** (25 г, 96,86 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляют $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,13 кг, 30%). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Растворитель удаляют под вакуумом с получением **27-D** (20 г, 90% выход). МС: $m/z=229,0$ ($M+1$).

Стадия 4: 27-E

[00469] К раствору **27-D** (20 г, 87,31 ммоль) в сухом диоксане (200 мл) добавляют ТФАА (36,6 г, 174,62 ммоль, 24,61 мл) и пиридин (17,2 г, 218,27 ммоль, 17,65 мл) при 0°C . Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакцию разбавляют H_2O (200

мл) и экстрагируют этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=3/1) с получением **27-Е** (16 г, 87% выход). МС: $m/z=211,0$ (M+1).

Стадия 5: 27-F

[00470] К раствору **27-Е** (15 г, 71,07 ммоль) в MeCN (200 мл) добавляют этил 3-бром-2-оксо-пропаноат (27,7 г, 142,14 ммоль, 17,77 мл) и NaHCO₃ (11,9 г, 142,14 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **27-F** (1,0 г, 5% выход).

Стадия 6: 27-G

[00471] Смесь 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (298 мг, 1,17 ммоль), **27-F** (300 мг, 976,75 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (71,47 мг, 97,67 мкмоль) и ацетата калия (192 мг, 1,95 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивают при 90°C в течение 8 ч. Смесь концентрируют в вакууме, остаток добавляют в воду (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 2), сушат над сульфатом натрия, концентрируют с получением **27-G** (320 мг). МС: $m/z=355,1$ (M+1).

Стадия 7: 27-H

[00472] Смесь **27-G** (320 мг, 903,43 мкмоль), Промежуточного соединения **26** (470 мг, 1,81 ммоль), карбоната калия (375 мг, 2,71 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (66 мг, 90,34 мкмоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) перемешивают при 110°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют, и остаток добавляют в воду (20 мл), экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 2), сушат над сульфатом натрия, концентрируют и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=8/1) с получением **27-H** (200 мг, 59% выход). МС: $m/z=339,1$ (M+1).

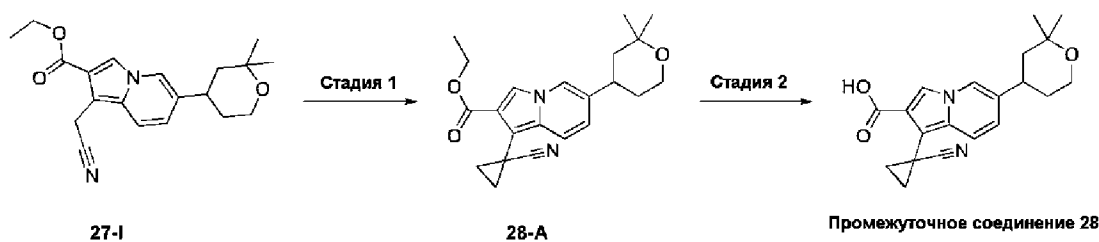
Стадия 8: 27-I

[00473] К раствору **27-H** (150 мг, 443,26 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляют Pd/C (47 мг, 10%), смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч под H₂. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением **27-I** (145 мг). МС: $m/z=341,1$ (M+1).

Стадия 9: Промежуточное соединение 27

[00474] К раствору **27-I** (180 мг, 528,77 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляют раствор гидроксида натрия (5 М, 1,06 мл) и перемешивают при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь доводят до pH ~ 3 с HCl (1 М). Раствор экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3) и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с обращенной фазой (35% MeCN в H₂O) с получением Промежуточного соединения **27** (98 мг, 59% выход). МС: $m/z=313,2$ (M+1).

Пример 18: Синтез промежуточного соединения 28



Стадия 1: 28-A

[00475] К раствору **27-I** (330 мг, 969,40 мкмоль) и 2,2-диоксида 1,3,2-диоксатиолана (361 мг, 2,91 ммоль) в DMPU (10 мл) добавляют KHMDS (1 M, 7,76 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Насыщенный раствор NH₄Cl (10 мл) добавляют для гашения реакции. Реакционную смесь разбавляют водой (30 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Органическую фазу промывают водным LiCl (10 мл x 3), затем насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают колоночной флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **28-A** (200 мг, 56% выход). МС: m/z=367,2 (M+1).

Стадия 2: Промежуточное соединение 28

[00476] К раствору **28-A** (81 мг, 221,04 мкмоль) в MeOH (3 мл) добавляют водный NaOH (2 M, 6 мл) и перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Затем водный раствор доводят до pH ~ 3 с HCl (1 M). Раствор экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3) и объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **Промежуточного соединения 28** (80 мг, неочищенный). МС: m/z=339,1 (M+1).

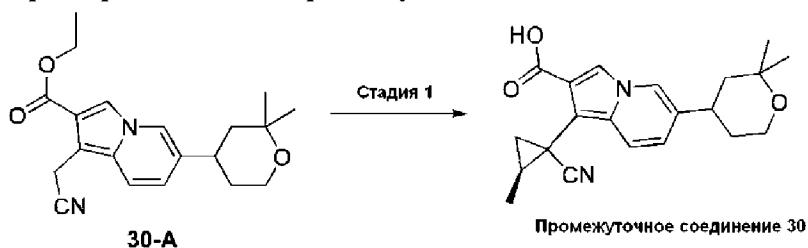
Пример 19: Синтез промежуточного соединения 29

[00477] **Промежуточное соединение 29** в таблице 5 получают по методике **Промежуточного соединения 28**.

Таблица 5

Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 29		МС: m/z=311 (M+1).

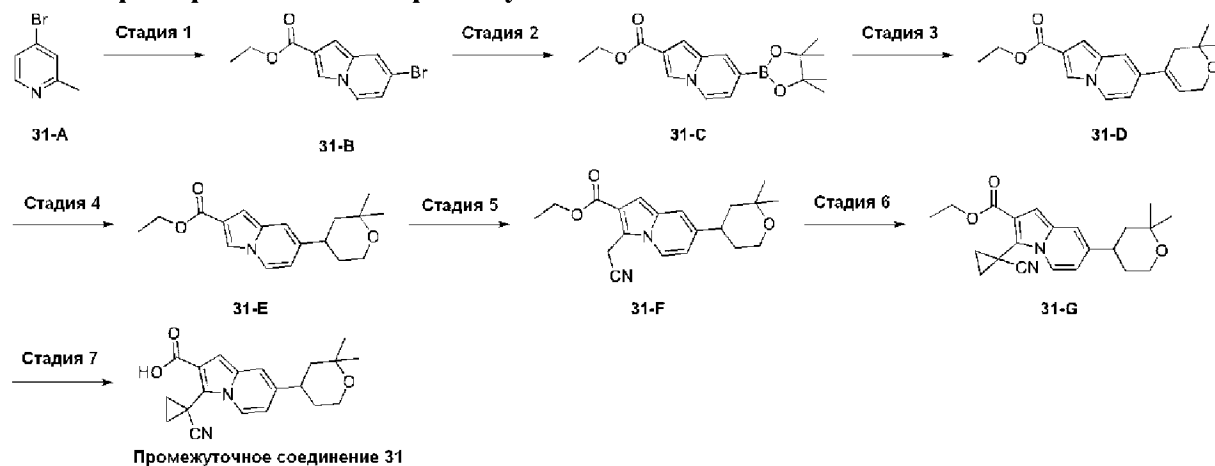
Пример 20: Синтез промежуточного соединения 30



[00478] К раствору KHMDS (1 M, 7,05 мл) добавляют **30-A** (300 мг, 881,28 мкмоль) и 2,2-диоксид (4R)-4-метил-1,3,2-диоксатиолана (122 мг, 881,28 мкмоль) в ТГФ (5 мл) при

0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь выливают в водный NH_4Cl (20 мл), экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 2), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме с получением **Промежуточного соединения 30** (300 мг, 96% выход). МС: $m/z=353,1$ ($M+1$).

Пример 21а: Синтез промежуточного соединения 31



Стадия 1: 31-B

[00479] К раствору **31-A** (15 г, 87,20 ммоль, 10,34 мл) в MeCN (100 мл) добавляют бикарбонат натрия (14,65 г, 174,40 ммоль) и этил 3-бром-2-оксо-пропаноат (25,51 г, 130,80 ммоль, 16,35 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют H_2O (50 мл), экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1) с получением **31-B** (2,6 г, 11% выход). МС: $m/z=268,1$ ($M+1$).

Стадия 2: 31-C

[00480] Смесь **31-B** (2,43 г, 9,06 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,99 г, 11,78 ммоль), KOAc (1,78 г, 18,13 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (663 мг, 906,36 мкмоль) в диоксане (30 мл) перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме с получением **31-C** (2,5 г, неочищенный). МС: $m/z=316,2$ ($M+1$).

Стадия 3: 31-D

[00481] К раствору **31-C** (2,5 г, 7,93 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляют K_2CO_3 (2,19 г, 15,86 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (580 мг, 793,22 мкмоль) и **Промежуточное соединение 26** (4,13 г, 15,86 ммоль), смесь перемешивают при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают водой (50 мл) и насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=3/1) с получением **31-D** (2,1 г, 88% выход). МС: $m/z=300,1$ ($M+1$).

Стадия 4: 31-E

[00482] К раствору **31-D** (1,3 г, 4,34 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляют Pd/C (10%, 50% влажный, 400 мг) под водородом. Реакцию перемешивают при 25°C в течение 2 ч при 15 ф/кв.д. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют с получением **31-E** (1,2 г, 92% выход). МС: $m/z=302,1$ (M+1).

Стадия 5: 31-F

[00483] К смеси **31-E** (1,1 г, 3,65 ммоль), 2-бромацетонитрила (482 мг, 4,01 ммоль, 279,99 мкл), гептагидрата сульфата железа (508 мг, 1,82 ммоль) и NaI (547 мг, 3,65 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют перекись водорода (1,88 мл, 30%) по каплям. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 мин. Реакцию разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **31-F** (530 мг, 43% выход). МС: $m/z=341,3$ (M+1).

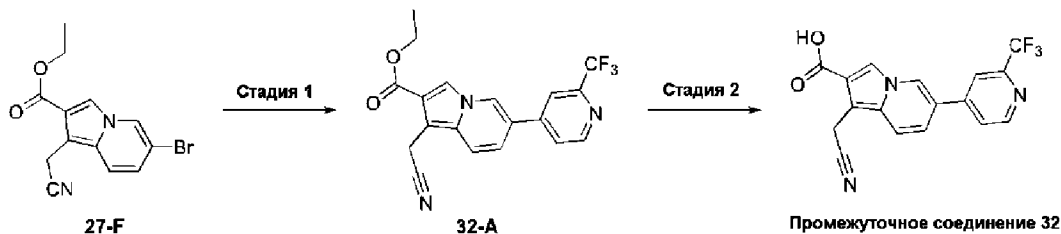
Стадия 6: 31-G

[00484] К раствору **31-F** (220 мг, 646,27 мкмоль) в DMPU (3 мл) добавляют 2,2-диоксид 1,3,2-диоксатиолана (241 мг, 1,94 ммоль), затем LiHMDS (1 М, 5,82 мл) медленно добавляют к смеси при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь выливают в воду (10 мл), экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл x 10), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/5) с получением **31-G** (135 мг, 57% выход). МС: $m/z=367,1$ (M+1).

Стадия 7: Промежуточное соединение 31

[00485] К раствору **31-G** (135 мг, 368,40 мкмоль) в MeOH (2 мл) добавляют NaOH (5 М, 1,47 мл). Смесь перемешивают при 50°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют в вакууме и остаток добавляют к HCl (1 М, 10 мл), экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл x 2), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме с получением **Промежуточного соединения 31** (65 мг, 50% выход). МС: $m/z=339,1$ (M+1).

Пример 21b: Синтез промежуточного соединения 32



Стадия 1: 32-A

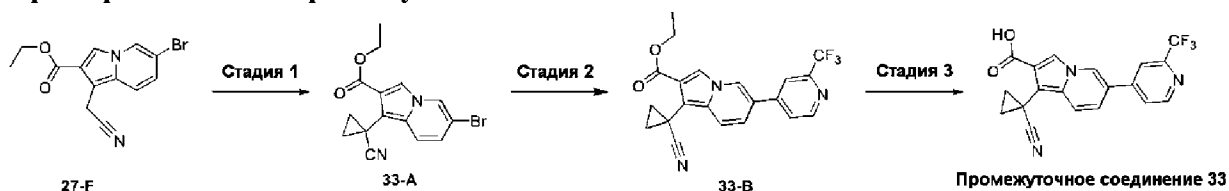
[00486] К раствору этил **27-F** (10 мг, 32,56 мкмоль) в диоксане (2 мл) добавляют 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридин (9 мг, 32,56 мкмоль), Pd(dppf)Cl₂ (3 мг, 3,2 мкмоль) и K₂CO₃ (9 мг, 65,12 мкмоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который затем разбавляют водой (20 мл), экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Органическую

фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=2/1) с получением **32-А** (10 мг, 82% выход). МС: $m/z=374,1$ ($M+1$).

Стадия 2: Промежуточное соединение 32

[00487] К раствору **32-А** (10 мг, 26,79 мкмоль) в MeOH (1 мл) добавляют NaOH (5 М, 535,72 мкл), реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют и доводят до pH ~ 5 с 1 N HCl. Смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают H₂O (0,5 мл) и сушат в вакууме с получением **Промежуточного соединения 32** (8 мг, 87% выход). МС: $m/z=346,2$ ($M+1$).

Пример 22: Синтез промежуточного соединения 33



Стадия 1: 33-А

[00488] В трехгорлую колбу добавляют LiHMDS (1 М, 1,63 мл) и охлаждают до -40°C, затем **27-F** (100 мг, 325,58 мкмоль) и добавляют 2,2-диоксид 1,3,2-диоксатиолан (60 мг, 488,37 мкмоль) в ТГФ (2 мл). Смесь перемешивают при -40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл x 2), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **33-А** (20 мг, 18% выход). МС: $m/z=333,0$ ($M+1$).

Стадия 2: 33-В

[00489] К раствору **33-А** (15 мг, 45,02 мкмоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляют K₂CO₃ (18 мг, 135,06 мкмоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридин (12 мг, 45,02 мкмоль) и Pd(dppf)Cl₂ (32 мг, 45,02 мкмоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Диоксан удаляют в вакууме, и неочищенный продукт разбавляют водой (20 мл), экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **33-В** (15 мг, 83% выход). МС: $m/z=400,1$ ($M+1$).

Стадия 3: Промежуточное соединение 33

[00490] К раствору **33-В** (15 мг, 37,56 мкмоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляют NaOH (6 М, 2,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют и доводят до pH ~ 5 с 1 N HCl. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3), объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением **Промежуточного соединения 33** (13 мг, 93% выход). МС: $m/z=372,0$ ($M+1$).

Пример 23: Выделение Промежуточного соединения 27-Р1 и Промежуточного

соединения 27-P2



[00491] **Промежуточное соединение 27** (100 мг) отделяют СЖХ (Колонка: Daicel CHIRALPAK AD-H 0,46 см В.Д. x 15 см L, 5 мкм; Подвижная фаза: НЕР/EtOH (0,1% ДЭА)=60/40; Скорость потока: 0,5 мл; Длина волны: УФ 254 нм; Температура: 25°C) с получением **Промежуточного соединения 27-P1** (40 мг) и **Промежуточного соединения 27-P2** (40 мг).

Пример 24: Синтез и выделение промежуточных соединений 28-P1, 28-P2, 30-P1, 30-P2, 30-P3, 30-P4, 31-P1 и 31-P2

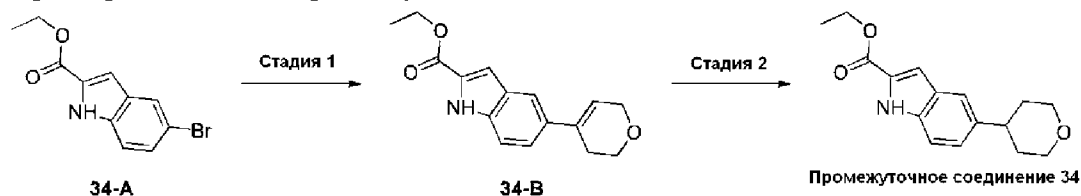
[00492] Соединения в таблице 6 получают СЖХ разделением как описано в **Промежуточном соединении 27-P1** и **Промежуточном соединении 27-P2**.

Таблица 6

Название	Структура	Условия хирального разделения
Промежуточное соединение 28-P1		Колонка: AD-H, 0,46 см В.Д. x 15 см L; Подвижная фаза: А/В: НЕР/ЕТОН (0,1% ДЭА)=60/40; Скорость потока: 0,5 мл; Температура колонки: 25°C
Промежуточное соединение 28-P2		
Промежуточное соединение 30-P1 и Промежуточное соединение 30-P2 (смесь)		Колонка: Daicel CHIRALPAK IG-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ •ОН)=60/40; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C
Промежуточное соединение 30-P3		

Промежуточное соединение 30-P4		
Промежуточное соединение 30-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK IG-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ •OH)=70/30; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C
Промежуточное соединение 30-P2		
Промежуточное соединение 31-P1		
Промежуточное соединение 31-P2		Колонка: Daicel CHIRALPAK IG-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ •OH)=50/50; Скорость потока: 40 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C

Пример 25: Синтез промежуточного соединения 34



Стадия 1: 34-B

[00493] К раствору **34-A** (10 г, 37,30 ммоль) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (7,84 г, 37,30 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (10 мл) добавляют K₂CO₃ (10,29 г, 74,60 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (2,73 г, 3,73 ммоль). Реакцию перемешивают при 90°C в течение 4 ч. Реакцию охлаждают, разбавляют 200 мл этилацетата и 100 мл воды. Твердое вещество фильтруют, и органический слой сушат над безводным

сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который объединяют с твердым веществом с получением **34-В** (6 г, 59% выход). МС: $m/z=272,2$ ($M+1$).

Стадия 2: Промежуточное соединение 34

[00494] К раствору **34-В** (5 г, 18,43 ммоль) в ДМФ (25 мл) и MeOH (25 мл) добавляют Pd/C (10%, 50% влажный, 1 г). Смесь перемешивают под H_2 при 15 ф/кв.д в течение 4 ч. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=9/1) с получением **Промежуточного соединения 34** (3,8 г, 72% выход). МС: $m/z=274,1$ ($M+1$).

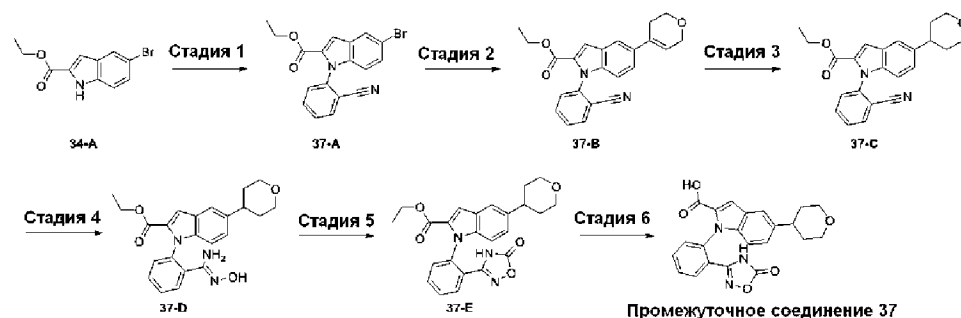
Пример 26: Синтез промежуточных соединений 35 и 36

[00495] **Промежуточные соединения 35-36** в таблице 7 получают по методике **Промежуточного соединения 34**.

Таблица 7

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 35		МС: $m/z=302$ ($M+1$)
Промежуточное соединение 36		МС: $m/z=281,1$ ($M+1$)

Пример 27: Синтез промежуточного соединения 37



Стадия 1: 37-A

[00496] К раствору **34-A** (5,0 г, 18,65 ммоль) в ДМСО (50 мл) добавляют 2-фторбензонитрил (6,78 г, 55,95 ммоль, 6,05 мл) и трет-бутоксид калия (6,28 г, 55,95 ммоль). Смесь перемешивают при 140°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают до 25°C, выливают в воду, экстрагируют этилацетатом (30 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (30 мл x 2) и насыщенным раствором соли (30 мл), концентрируют в вакууме и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=20/1-10/1) с получением **37-A** (2,5 г, 36% выход). МС: $m/z=369$ ($M+1$).

Стадия 2: 37-B

[00497] К раствору **37-A** (1,3 г, 3,52 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (887,62 мг, 4,23 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (257,39 мг, 352,10 мкмоль), карбонат натрия (559,78 мг, 5,28 ммоль) и воду (2 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 1 ч. Смесь фильтруют, фильтрат концентрируют в вакууме и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА =10/1) с получением **37-B** (1,22 г, 88% выход). МС: m/z=373 (M+1).

Стадия 3: 37-C

[00498] К раствору **37-B** (600 мг, 1,52 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляют Pd/C (60 мг, 10%, 55% влажный). Смесь перемешивают при 25°C в течение 30 мин под водородом. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме с получением **37-C** (560 мг, неочищенный). МС: m/z=375 (M+1).

Стадия 4: 37-D

[00499] К раствору **37-C** (200 мг, 534,14 мкмоль) в ДМСО (5 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилamina (185,59 мг, 2,67 ммоль) и бикарбонат натрия (224,37 мг, 2,67 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 4 ч. Смесь выливают в воду, экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме с получением **37-D** (200 мг, неочищенный). МС: m/z=408 (M+1).

Стадия 5: 37-E

[00500] К раствору **37-D** (200 мг, 343,59 мкмоль) в ДМСО (5 мл) добавляют ди(имидазол-1-ил)метанон (111 мг, 687 мкмоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-а]азепин (104 мг, 687 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **37-E** (120 мг, неочищенный). МС: m/z=434, (M+1).

Стадия 6: Промежуточное соединение 37

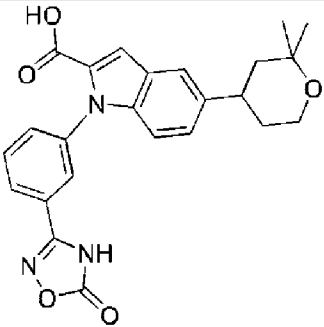
[00501] К раствору **37-E** (120 мг, 229 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляют NaOH (2 М, 1,15 мл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют и к остатку добавляют воду (10 мл). Смесь экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2) и водную фазу нейтрализуют водным HCl, экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением **Промежуточного соединения 37** (90 мг, 67% выход). МС: m/z=406, (M+1).

Пример 28: Синтез промежуточного соединения 38

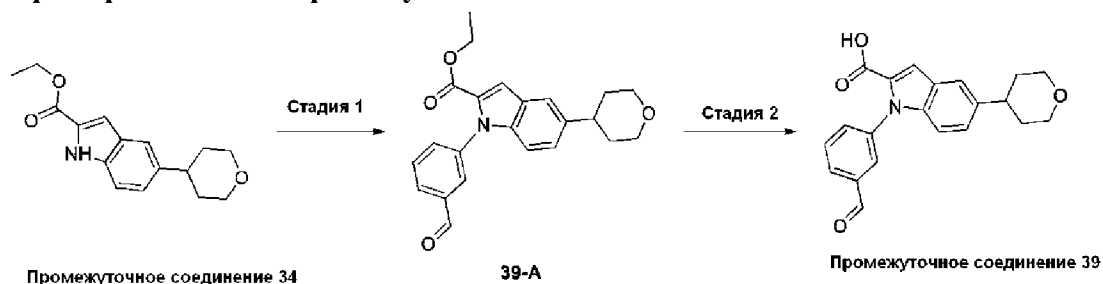
[00502] **Промежуточное соединение 38** в таблице 8 получают по методике **Промежуточного соединения 37**.

Таблица 8

Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
----------	-----------	---------------------------------------

Промежуточное соединение 38		МС: m/z=434 (M+1).
---	---	---------------------------

Пример 29: Синтез промежуточного соединения 39



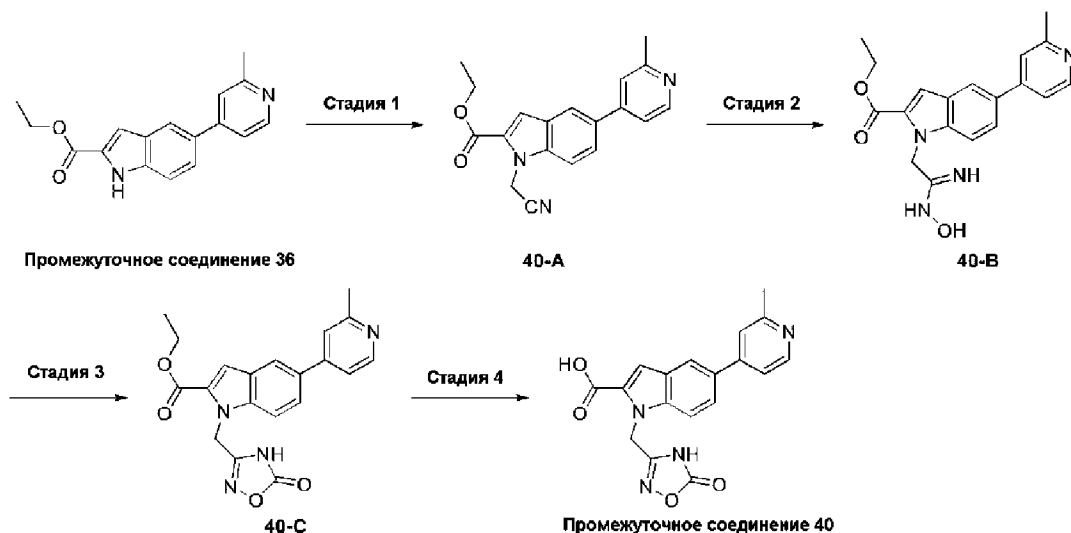
Стадия 1: 39-A

[00503] К раствору **Промежуточного соединения 34** (300 мг, 1,10 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляют 4 Å молекулярные сита (500 мг), (3-формилфенил)бороновую кислоту (247 мг, 1,65 ммоль), ДИЭА (355 мг, 2,74 ммоль, 477,94 мкл) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (218 мг, 1,10 ммоль). Смесь перемешивают при 35°C под кислородом в течение 16 ч. Воду (50 мл) добавляют для гашения реакции. Полученный раствор экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=20/1) с получением **39-A** (290 мг, 70% выход). МС: m/z=400,1 (M+23).

Стадия 2: Промежуточное соединение 39

[00504] К раствору **39-A** (290 мг, 768,35 мкмоль) в MeOH (6 мл) по каплям добавляют 2 М NaOH (2 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют с получением остатка, который затем разбавляют водой (20 мл), доводят до pH 3-4 с 6 М HCl при 0°C и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением **Промежуточного соединения 39** (245 мг, 91% выход). МС: m/z=350,2 (M+1).

Пример 30: Синтез промежуточного соединения 40



Стадия 1: 40-A

[00505] К раствору **Промежуточного соединения 36** (1,1 г, 3,92 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют бис(триметилсилил)амид калия (0,5 М, 15,70 мл) в бане с ледяной водой, который затем перемешивают в течение 1 ч при 25°C. 2-хлорацетонитрил (888,77 мг, 11,77 ммоль, 740,64 мкл) добавляют, и полученный раствор перемешивают при 25°C в течение 16 ч. К смеси добавляют насыщенный водный NH_4Cl (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3), объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=2/1) с получением **40-A** (1,1 г, 87,78% выход). МС: $m/z=319,9$ ($M+1$).

Стадия 2: 40-B

[00506] К раствору **40-A** (1,1 г, 3,44 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилamina (718,07 мг, 10,33 ммоль) и ДИПЭА (1,34 г, 10,33 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **40-B** (1,1 г, 90,63% выход). МС: $m/z=353,1$ ($M+1$).

Стадия 3: 40-C

[00507] К раствору **40-B** (1,1 г, 3,12 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют ди(имидазол-1-ил)метанон (1,01 г, 6,24 ммоль) и 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-a]азепин (950,44 мг, 6,24 ммоль, 931,80 мкл). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, гасят насыщенным водным NH_4Cl (25 мл) и экстрагируют этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением **40-C** (1 г, 84,66% выход). МС: $m/z=378,8$ ($M+1$).

Стадия 4: Промежуточное соединение 40

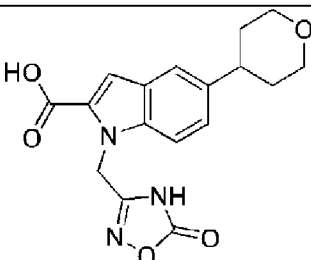
[00508] К раствору **40-C** (500 мг, 1,32 ммоль) в воде (5 мл), ТГФ (5 мл) и метаноле (5 мл) добавляют гидрат гидроксида лития (277,26 мг, 6,61 ммоль). Полученный раствор перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Примерно половину объема метанола удаляют в вакууме и HCl (1 М) добавляют к остатку до pH ~ 5. Полученную смесь экстрагируют

этилацетатом (20 мл x 2) и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением **Промежуточного соединения 40** (400 мг, 86,41% выход). МС: $m/z=351,1$ ($M+1$).

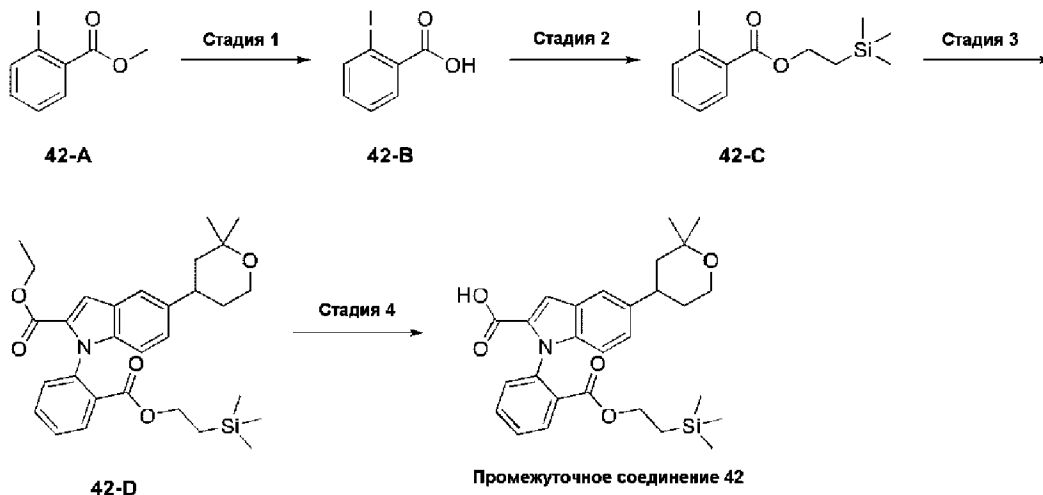
Пример 31: Синтез промежуточного соединения 41

[00509] **Промежуточное соединение 41** в таблице 9 получают по методике **Промежуточного соединения 40**.

Таблица 9

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 41		МС: $m/z=344,0$ ($M+1$).

Пример 32: Синтез промежуточного соединения 42



Стадия 1: 42-B

[00510] К смеси **42-A** (7,0 г, 26,71 ммоль) в EtOH/ H_2O (60 мл, 5/1) добавляют NaOH (2,14 г, 53,43 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 2 ч, летучие фракции удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (100 мл) и pH доводят до ~5 с HCl (1M). Смесь экстрагируют этилацетатом (250 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением **42-B** (7,1 г, неочищенный). МС: $m/z=249,0$ ($M+1$).

Стадия 2: 42-C

[00511] К смеси **42-B** (7,00 г, 28,22 ммоль) и 2-(триметилсилил)этан-1-ола (4,00 г, 33,87 ммоль) в ДМФ (70 мл) добавляют ГОБТ (4,58 г, 33,87 ммоль), ЭДКИ (6,50 г, 33,87 ммоль) и ДИПЭА (10,94 г, 84,67 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 4 ч, смесь выливают в воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (250 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл),

сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=50/1) с получением **42-С** (7,3 г, 74,27% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,99-7,97 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 1H), 4,45-4,41 (м, 2H), 1,18-1,14 (м, 2H), 0,02 (с, 9H) ч/млн.

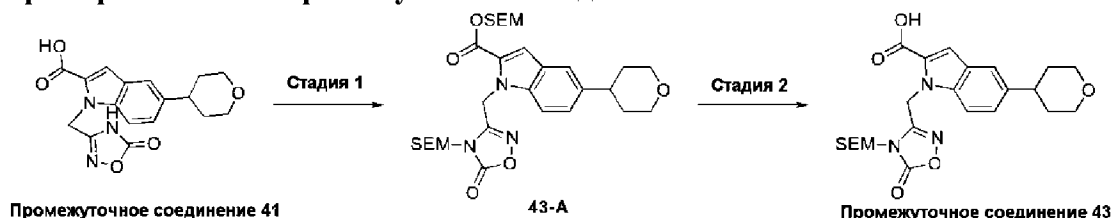
Стадия 3: **42-D**

[00512] К смеси **Промежуточного соединения 35** (2,40 г, 7,96 ммоль), **42-С** (3,33 г, 9,56 ммоль) и *N, N'*-диметилэтан-1,2-диамина (140,40 мг, 1,59 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляют CuI (151,66 мг, 0,80 ммоль) и K_3PO_4 (4,22 г, 19,91 ммоль). Полученную смесь перемешивают в герметично закрытой пробирке при 110°C в течение 40 ч. После охлаждения до 25°C, реакционную смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=20/1) с получением **42-D** (400 мг, 9,63% выход). МС: $m/z=522,3$ ($M+1$).

Стадия 4: Промежуточное соединение **42**

[00513] К смеси **42-D** (400 мг, 0,77 ммоль) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (12 мл, 5/1) добавляют NaOH (61,60 мг, 1,54 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 2 ч, полученную смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением **Промежуточного соединения 42** (190 мг, неочищенный). МС: $m/z=494,5$ ($M+1$).

Пример 33: Синтез промежуточного соединения **43**



Стадия 1: **43-A**

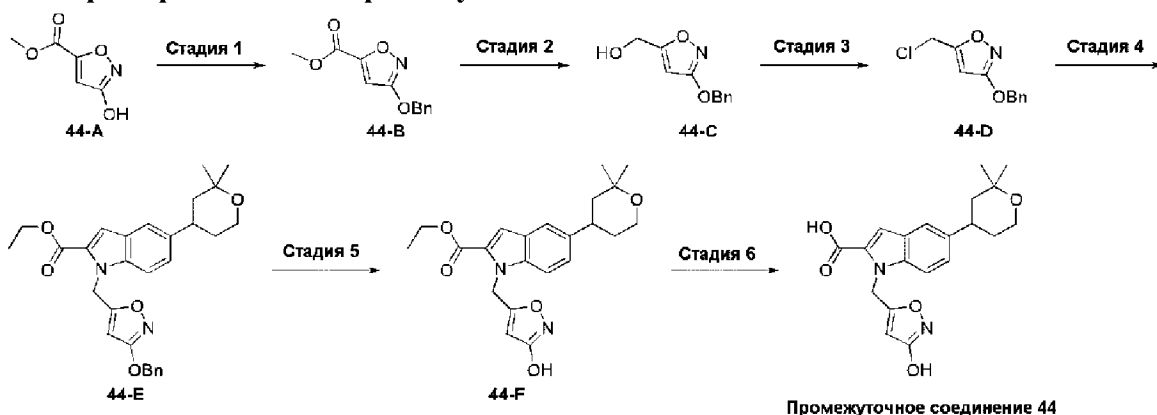
[00514] К раствору **Промежуточного соединения 41** (0,1 г, 291,26 мкмоль) в ТГФ (10 мл) добавляют ДИЭА (188 мг, 1,46 ммоль) и 2-(хлорметокси)этил-триметил-силан (107 мг, 640,78 мкмоль). Реакцию перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь выливают в воду (10 мл), экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **43-A** (0,17 г, неочищенный). МС: $m/z=626,3$ ($M+23$).

Стадия 2: Промежуточное соединение **43**

[00515] К раствору **43-A** (0,17 г, 281,53 мкмоль) в ДМСО (5 мл) добавляют MgBr_2 (518 мг, 2,82 ммоль). Реакцию перемешивают при 40°C в течение 8 ч. Реакцию разбавляют водой (5 мл) и экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют с

получением **Промежуточного соединения 43** (0,12 г, 90% выход). МС: $m/z=496,2$ ($M+23$).

Пример 34: Синтез промежуточного соединения 44



Стадия 1: 44-B

[00516] К раствору **44-A** (4 г, 27,95 ммоль) в ДМФ (5 мл) и ацетонитрила (35 мл) добавляют карбонат калия (7,73 г, 55,91 ммоль, 3,37 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 мин при 25°C. Затем бромметилбензол (5,26 г, 30,75 ммоль, 3,65 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой (15 мл) и экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают КФХ (Градиент: 15-30% ЭА в ПЭ) с получением **44-B** (4,72 г, 72% выход). МС: $m/z=234,1$ ($M+1$).

Стадия 2: 44-C

[00517] К раствору **44-B** (3 г, 12,86 ммоль) в MeOH (30 мл) медленно добавляют боргидрид натрия (973,31 мг, 25,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрируют, разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (15 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением **44-C** (3,2 г, 97% выход). МС: $m/z=206,1$ ($M+1$).

Стадия 3: 44-D

[00518] Раствор **44-C** (856 мг, 4,17 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) нагревают при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют досуха и экстрагируют этилацетатом (5 мл x 3) из воды (10 мл). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают КФХ (Градиент: 5-10% ЭА в ПЭ) с получением **44-D** (466 мг, 50% выход). МС: $m/z=224,1$ ($M+1$).

Стадия 4: 44-E

[00519] К раствору **Промежуточного соединения 35** (270 мг, 894,23 мкмоль) в ДМФ (5 мл) добавляют карбонат цезия (437 мг, 1,34 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин при 25°C. Затем добавляют **44-D** (200 мг, 894,23 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 5 ч при 60°C. Реакционную смесь выливают в воду (15 мл) и

экстрагируют этилацетатом (5 мл х 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают КФХ (Градиент: 20% ЭА в ПЭ) с получением **44-Е** (414 мг, 95% выход). МС: $m/z=489,1$ ($M+1$).

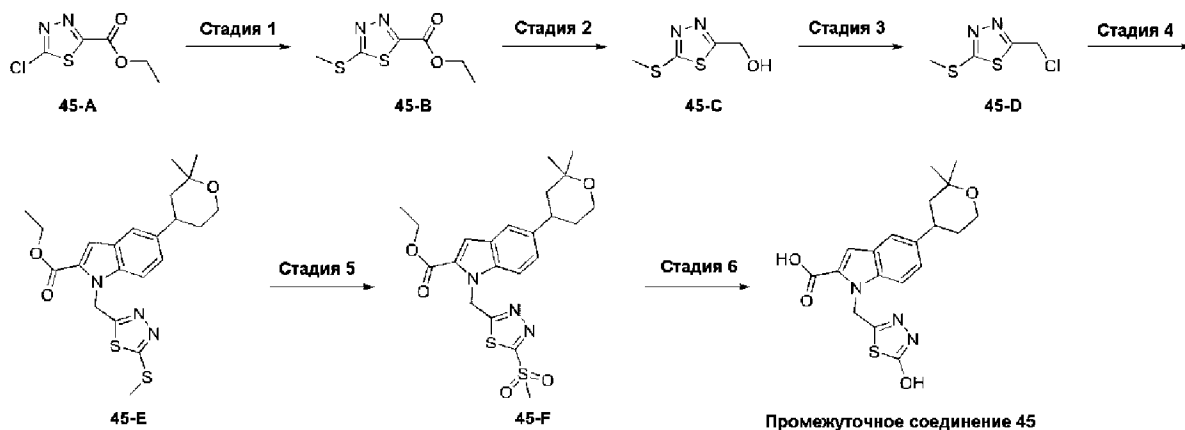
Стадия 5: **44-Е**

[00520] Раствор **44-Е** (414 мг, 847,36 мкмоль) в ТФК (5 мл) нагревают при 60°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают КФХ (Градиент: 30% ЭА в ПЭ) с получением **44-Е** (125 мг, 37% выход). МС: $m/z=399,1$ ($M+1$).

Стадия 6: Промежуточное соединение **44**

[00521] К раствору **44-Е** (125 мг, 313,71 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляют раствор гидроксида натрия (25%, 30 мкл). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 25°C. Реакционную смесь концентрируют и затем добавляют воду (5 мл) и доводят pH до 2-3 с 2 М HCl. Водную фазу экстрагируют ДХМ (3 мл х 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (3 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют досуха. Остаток очищают преп-ТСХ (Градиент: 33,3% ЭА в ПЭ с 1% HCOOH) с получением Промежуточного соединения **44** (62 мг, 54% выход). МС: $m/z=371,1$ ($M+1$).

Пример 35: Синтез промежуточного соединения **45**



Стадия 1: **45-В**

[00522] К раствору **45-А** (1 г, 5,19 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют тиометоксид натрия (730 мг, 10,42 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Смесь разбавляют H₂O (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (30 мл х 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл) и сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Неочищенный продукт очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=10/1) с получением **45-В** (200 мг, выход 18,87%). МС: $m/z=204,9$ ($M+1$).

Стадия 2: **45-С**

[00523] К раствору **45-В** (200 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют LiAlH₄ (44,6 мг, 1,17 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасят H₂O (10 мл) и экстрагируют ДХМ (30 мл х 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл) и сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с

получением **45-C** (60 мг, неочищенный). МС: $m/z=163,0$ ($M+1$).

Стадия 3: 45-D

[00524] К раствору **45-C** (60 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют метанесульфонилхлорид (32 мг, 0,28 ммоль) и ДМАП (67,78 мг, 0,56ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в H_2O (10 мл) и экстрагируют ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=10/1) с получением **45-D** (50 мг, выход 74,87%). МС: $m/z=180,8$ ($M+1$).

Стадия 4: 45-E

[00525] К раствору **45-D** (50 мг, 0,28 ммоль) и **Промежуточного соединения 35** (100 мг, 0,33 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляют карбонат цезия (180,34 мг, 0,55 ммоль) и смесь перемешивают в течение 16 ч. Смесь фильтруют и фильтрат разбавляют H_2O (30 мл) и экстрагируют ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл x 2), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=5/1) с получением **45-E** (80 мг, выход 65,05%). МС: $m/z=445,7$ ($M+1$).

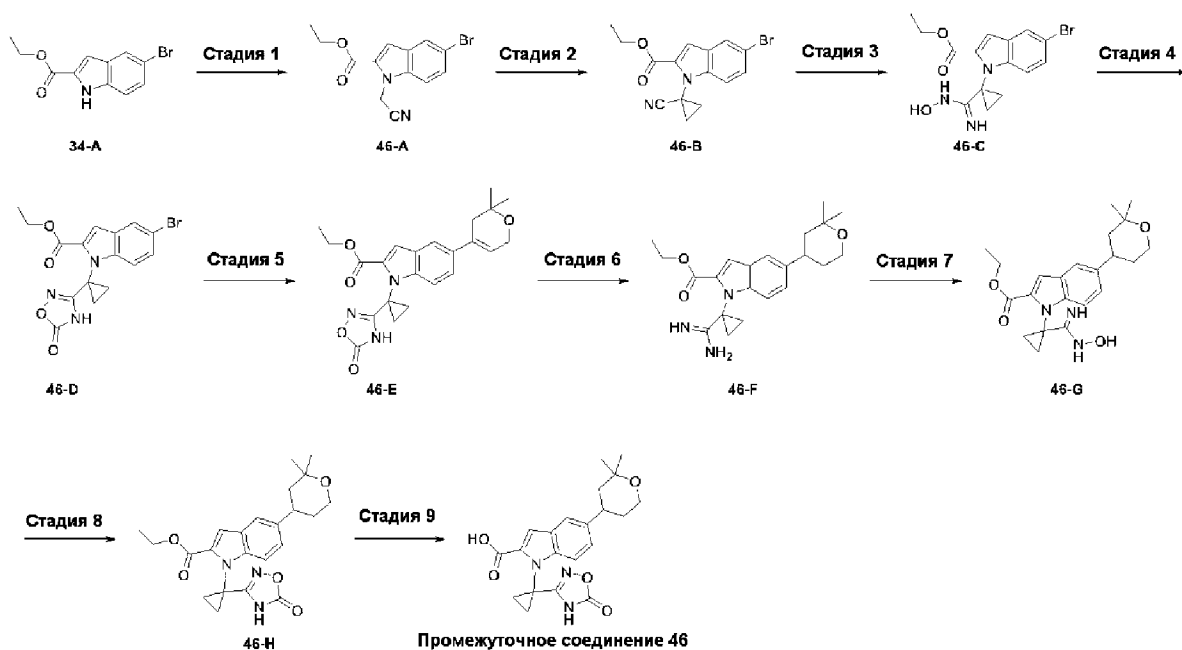
Стадия 5: 45-F

[00526] К раствору **45-E** (80 мг, 179,53 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляют м-ХПБК (91,12 мг, 448,84 мкмоль, 85% чистота) и перемешивают в течение 16 ч. Реакцию гасят водным $Na_2S_2O_3$ (3 мл) и экстрагируют ДХМ (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл x 2), сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=10/1) с получением **45-F** (40 мг, выход 46,65%). МС: $m/z=477,6$ ($M+1$).

Стадия 6: Промежуточное соединение 45

[00527] К раствору **45-F** (40 мг, 83,75 мкмоль) в ТГФ (1 мл) добавляют водный гидроксид лития (3 М, 0,1 мл) по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют с получением **Промежуточного соединения 45** (20 мг, неочищенное). МС: $m/z=387,7$ ($M+1$).

Пример 36: Синтез промежуточного соединения 46



Стадия 1: 46-A

[00528] В смесь **34-A** (10 г, 37,30 ммоль) в ДМФ (50 мл) в атмосфере азота добавляют гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 857,49 мг, 37,30 ммоль), и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 25°C, затем медленно добавляют 2-хлорацетонитрил (2,82 г, 37,30 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение еще 18 ч. Реакционную смесь гасят водой (250 мл) и экстрагируют этилацетатом (450 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=5/1) с получением **46-A** (9 г, 78,56% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,65-7,50 (м, 1H), 7,42-7,29 (м, 2H), 5,62 (с, 2H), 4,45 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2: 46-B

[00529] Смесь **46-A** (7,2 г, 23,44 ммоль) и 2,2-диоксида 1,3,2-диоксатиолана (7,27 г, 58,60 ммоль) в ТГФ (50 мл) в атмосфере азота охлаждают до 5°C и затем бис(триметилсилил)амид лития (1 М, 23,44 мл) добавляют по каплям. Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным водным NH₄Cl и экстрагируют этилацетатом (300 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=5/1) с получением **46-B** (4,5 г, 57,62% выход). МС: m/z=332,9 (M+1).

Стадия 3: 46-C

[00530] Смесь **46-B** (2 г, 6,0 ммоль), бикарбонат натрия (2,52 г, 30,01 ммоль) и гидрохлорид гидроксилamina (2,09 г, 30,01 ммоль) в ДМСО (50 мл) нагревают при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, гасят водой и экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают

колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=3/1) с получением **46-С** (2,0 г, 90,98% выход). МС: $m/z=365,8$ (M+1).

Стадия 4: 46-D

[00531] Смесь **46-С** (2,66 г, 7,26 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляют 1,1'-карбонилдииимидазол (2,36 г, 14,53 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (2,21 г, 14,53 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением **46-D** (2,2 г, 77,23% выход). МС: $m/z=391,6$ (M+1).

Стадия 5: 46-E

[00532] Смесь **Промежуточного соединения 26** (2,6 г, 9,99 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,54 г, 9,99 ммоль) и ацетата калия (1,96 г, 19,98 ммоль) в диоксане (25 мл) дегазируют в течение 15 мин и туда добавляют циклопентил(дифенил)фосфан;дихлорметан;дихлорпалладий;железо (244,77 мг, 299,73 мкмоль). Реакционную смесь снова дегазируют в течение 15 мин и затем нагревают при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждают, фильтруют и промывают МТБЭ (10 мл x 4). Органические экстракты объединяют, концентрируют и туда добавляют 2М водный раствор NaOH (26 мл) на ледяной бане. Щелочной водный раствор экстрагируют МТБЭ (10 мл x 3) и органические экстракты выбрасывают. Водную фазу охлаждают и доводят до pH ~ 3-5 концентрированной HCl. Смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3), и объединенные органические слои промывают водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл), сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (0-15% ЭА в гексане) с получением 2-(6,6-диметил-2,5-дигидропиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,5 г, 6,3 ммоль).

[00533] Смесь 2-(6,6-диметил-2,5-дигидропиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,5 г, 6,3 ммоль), **Промежуточного соединения 46-D** (2 г, 5,10 ммоль) и Na_2CO_3 (1,08 г, 10,20 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (416,43 мг, 509,94 мкмоль) в диоксане (15 мл) и воде (5 мл) в атмосфере азота нагревают при 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH=50/1) с получением **46-E** (2,5 г, неочищенный). МС: $m/z=423,8$ (M+1).

Стадия 6: 46-F

[00534] Смесь **46-E** (2,5 г, 6,38 ммоль), Rh/C (1,5 г) в метаноле (30 мл) в атмосфере H_2 (1 атм) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. К остатку в метаноле добавляют Pd/C (1,5 г) и смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H_2 (1 атм). Смесь фильтруют и концентрируют до остатка, который очищают колоночной хроматографией (ДХМ/MeOH=3/1) с получением **46-F** (700 мг, 28,63% выход). МС: $m/z=383,9$ (M+1).

Стадия 7: 46-G

[00535] Смесь **46-F** (700 мг, 1,83 ммоль) и гидрохлорид гидроксиламина (634,23 мг, 9,13 ммоль) и ТЭА (1,85 г, 18,25 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и остаток очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **46-G** (450 мг, 61,71% выход). МС: $m/z=399,9$ (M+1).

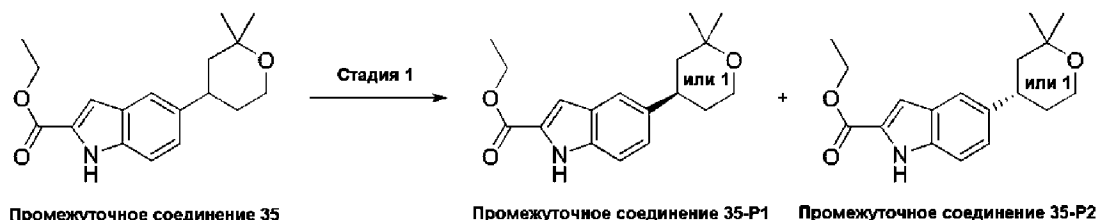
Стадия 8: 46-H

[00536] К смеси **46-G** (450 мг, 1,13 ммоль) в ДМСО (5 мл) добавляют 2,3,4,6,7,8,9,10-октагидропиримидо[1,2-*a*]азепин (342,98 мг, 2,25 ммоль) и ди(имидазол-1-ил)метанон (365,31 мг, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят насыщенным водным NH_4Cl (15 мл) и экстрагируют этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением **46-H** (440 мг, 91,80% выход). МС: $m/z=425,7$ (M+1).

Стадия 9: Промежуточное соединение 46

[00537] К раствору **46-H** (440 мг, 1,03 ммоль) в метаноле (2 мл), воде (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляют гидрат гидроксида лития (216,98 мг, 5,17 ммоль). Полученный раствор перемешивают при 50°C в течение 16 ч. Растворитель удаляют под вакуумом, и остаток разбавляют водой (15 мл) и доводят до pH=3-5 с HCl (1 М). Смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2) и объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением **Промежуточного соединения 46** (385 мг, 93,68% выход). МС: $m/z=419,8$ (M+23).

Пример 37: Выделение Промежуточного соединения 35-P1 и Промежуточного соединения 35-P2



[00538] **Промежуточное соединение 35** (5,3 г) отделяют СЖХ (Колонка: CHIRALPAK @IE 4,6x250 мм 5 мкм; Подвижная фаза: Гексан/EtOH=30/70; Температура колонки: 25°C; Скорость потока: 1 мл/мин) с получением **Промежуточного соединения 35-P1** ($R_t=10,94$ мин) и **Промежуточного соединения 35-P2** (2,5 г, $R_t=21,33$ мин).

Пример 38: Выделение промежуточных соединений 46-P1 и 46-P2

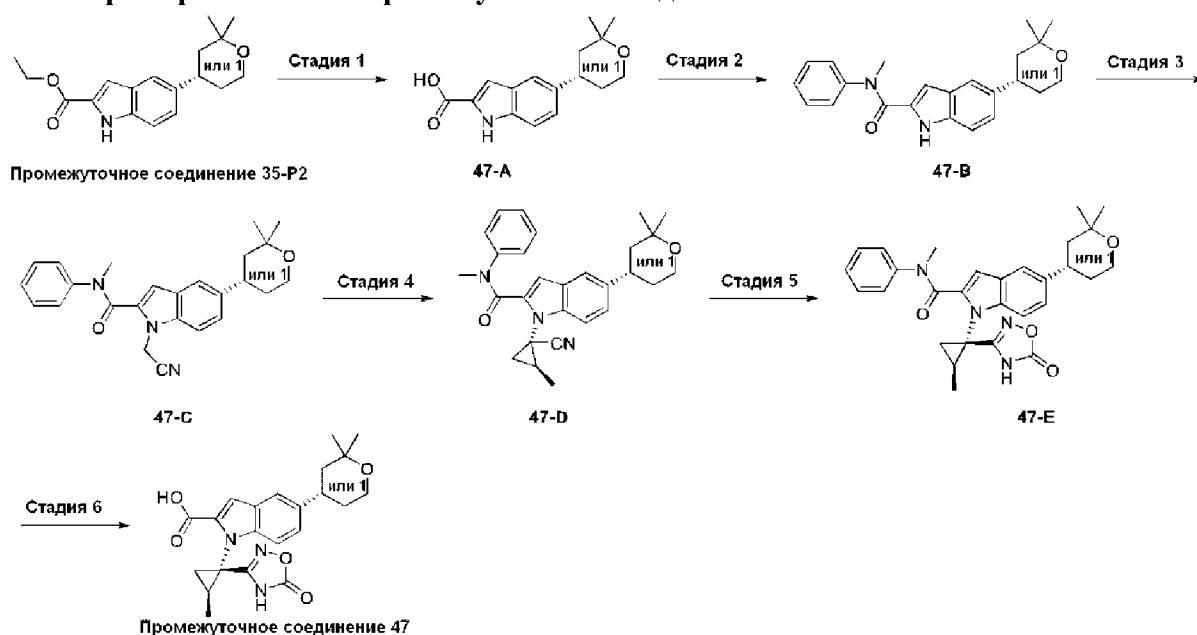
[00539] Соединения в таблице 10 получают СЖХ разделением как **Промежуточное соединение 35-P1** и **Промежуточное соединение 35-P2**.

Таблица 10

Название	Структура	Условия хирального разделения:
----------	-----------	--------------------------------

Промежуточное соединение 46-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OJ-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,1% ДЭА)=84/16; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C
Промежуточное соединение 46-P2		

Пример 39: Синтез промежуточного соединения 47



Стадия 1: 47-A

[00540] К раствору **Промежуточного соединения 35-P2** (1,5 г, 4,98 ммоль) в метаноле (20 мл) и воде (10 мл) добавляют гидроксид натрия (597,21 мг, 14,93 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Примерно половину объема метанола удаляют в вакууме и 1 М HCl добавляют к остатку до pH ~ 1. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением **47-A** (1,30 г, 95,56% выход). МС: m/z=274 (M+1).

Стадия 2: 47-B

[00541] К раствору **47-A** (1,30 г, 4,76 ммоль) в ДМА (30 мл) добавляют тионилхлорид (679,19 мг, 5,71 ммоль) в бане с ледяной водой. После добавления, полученную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 3 ч. К полученной смеси добавляют ТЭА (1,44 г, 14,27 ммоль) и N-метиланилин (611,57 мг, 5,71 ммоль) в бане с ледяной водой. Смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 16 ч. Воду (20 мл) добавляют к реакционной

смеси. После фильтрации, твердое вещество собирают, промывают водой (10 мл) и сушат под вакуумом с получением **47-B** (1,52 г, 88,17% выход). МС: $m/z=363$ (M+1).

Стадия 3: 47-C

[00542] К суспензии гидрида натрия (503,17 мг, 12,58 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в 1,3-диметилимидазолидин-2-оне (40 мл) добавляют **47-B** (1,52 г, 4,19 ммоль) в бане с ледяной водой. После добавления, полученную смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 2-хлорацетонитрил (474,90 мг, 6,29 ммоль), и полученный раствор перемешивают при 25°C в течение 16 ч. К полученной смеси добавляют насыщенный водный NH_4Cl (80 мл) и водный слой экстрагируют этилацетатом (40 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением **47-C** (1,68 г, неочищенный). МС: $m/z=402$ (M+1).

Стадия 4: 47-D

[00543] К раствору **47-C** (1,68 г, 4,18 ммоль), 2,2-диоксида (4R)-4-метил-1,3,2-диоксатиолана (1,73 г, 12,55 ммоль) в DMPU (20 мл) добавляют LiHMDS (1 M, 33,47 мл) при охлаждении ледяной водой (< 15°C). Полученный раствор перемешивают при 15°C в течение 4 ч. Реакцию гасят насыщенным водным NH_4Cl (30 мл) и водный слой экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (15 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=3/1) с получением **47-D** (380 мг, 20,57% выход). МС: $m/z=442$ (M+1).

Стадия 5: 47-E

[00544] К раствору **47-D** (380 мг, 860,58 мкмоль), гидрохлорида гидроксиламина (598,02 мг, 8,61 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляют бикарбонат натрия (722,89 мг, 8,61 ммоль). Полученную смесь нагревают при 60°C в течение 5 ч, затем добавляют этилацетат (70 мл). Органический слой отделяют и промывают водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в ДМСО (10 мл), туда добавляют CDI (279,08 мг, 1,72 ммоль) и ДБУ (327,02 мг, 2,15 ммоль). Смесь перемешивают в течение 4 ч при 25°C. После этого, добавляют насыщенный водный NH_4Cl (20 мл), водный слой экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **47-E** (220 мг, 51,07% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,14 (с, 1H), 7,60-7,23 (м, 5H), 7,06 (т, $J=28,0$ Гц, 4H), 4,13-3,97 (м, 3H), 3,82-3,63 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,86 (с, 1H), 1,98 (с, 3H), 1,88-1,66 (м, 2H), 1,49-1,33 (м, 2H), 1,18 (м, 6H) ч/млн; МС: $m/z=501$ (M+1).

Стадия 6: Промежуточное соединение 47

[00545] К раствору **47-E** (220,00 мг, 439,48 мкмоль) в метоксиэтаноле (3 мл) добавляют гидроксид калия (246,57 мг, 4,39 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения, к полученной смеси добавляют HCl (6 M) в бане с

ледяной водой до pH ~ 5. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 10 мин и водный слой экстрагируют этилацетатом (15 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением **Промежуточного соединения 47** (270 мг, неочищенное). МС: m/z=412 (M+1).

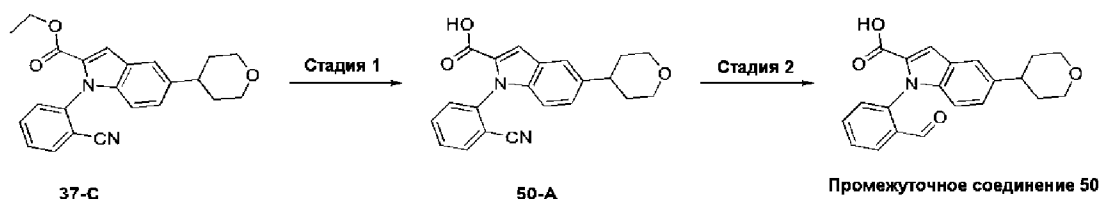
Пример 40: Синтез промежуточных соединений 48 и 49

[00546] Соединения в таблице 11 получают по методике **Промежуточного соединения 47**.

Таблица 11

Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 48 (как для 47-D)		МС: m/z=428 (M+1)
Промежуточное соединение 49		МС: m/z=412 (M+1).

Пример 41: Синтез промежуточного соединения 50



Стадия 1: 50-А

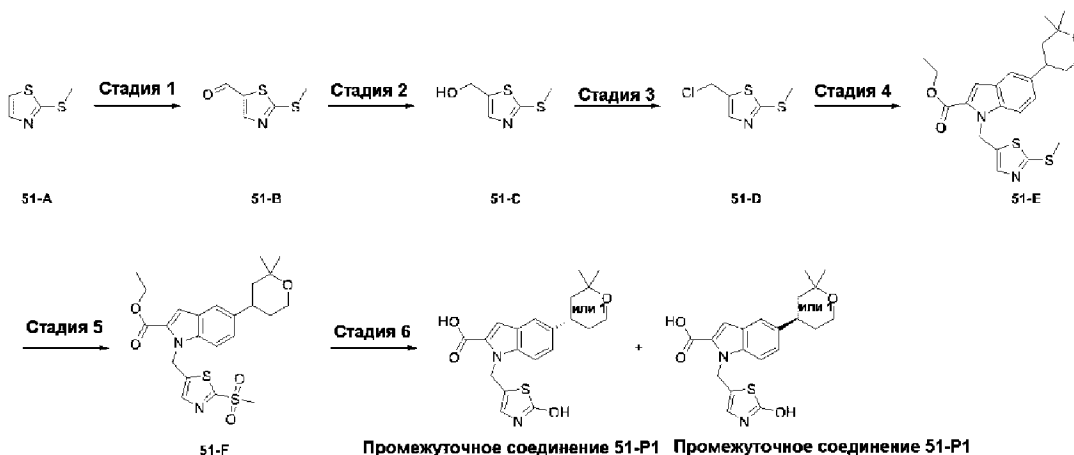
[00547] К раствору **37-С** (1 г, 2,67 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляют NaOH (13,35 ммоль, 10% водный раствор), реакцию перемешивают при 20°C в течение 16 ч. Большую часть растворителя выпаривают и остаток разбавляют 5 мл воды и загружают конц. HCl до pH ~ 3. Смесь фильтруют и твердое вещество растворяют в 10 мл ТГФ, сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **50-А** (760 мг, 82% выход). МС: m/z=347,1 (M+1).

Стадия 2: Промежуточное соединение 50

[00548] К раствору **50-А** (380 мг, 1,10 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют Dibal-H (1 M, 4,39 мл) и перемешивают при 20°C в течение 48 ч. Реакцию выливают в 5 мл 1 M HCl и экстрагируют этилацетатом (5 мл x 3), органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают обращенной фазой (АЦН:0,1% HCOOH в H₂O=50:50) с получением **Промежуточного соединения 50** (190 мг, 50% выход).

МС: $m/z=350,2$ ($M+1$).

Пример 42: Синтез промежуточного соединения 51-P1 и Промежуточного соединения 51-P2



Стадия 1: 51-B

[00549] К раствору **51-A** (1 г, 7,62 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют *n*-BuLi (2,4 М, 6,35 мл) по каплям при -78°C . Реакционную смесь нагревают до -60°C и перемешивают в течение 1 ч. Затем, к полученной смеси добавляют ДМФ (5,57 г, 76,21 ммоль) и перемешивают при -60°C в течение 2 ч. Реакцию разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ДХМ=1/5) с получением **51-B** (1,1 г, 6,91 ммоль, 90,65% выход). МС: $m/z=159,9$ ($M+1$).

Стадия 2: 51-C

[00550] К смеси LiBH_4 (276,33 мг, 12,56 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют по каплям раствор **51-B** (1 г, 6,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 25°C . Полученную смесь перемешивают в течение 18 ч, затем разбавляют HCl (1М, 1 мл). Смесь доводят до pH ~ 8 насыщенным водным NaHCO_3 и экстрагируют ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ДХМ=1/3) с получением **51-C** (0,9 г, 5,58 ммоль, 88,87% выход). МС: $m/z=161,9$ ($M+1$).

Стадия 3: 51-D

[00551] К смеси **51-C** (1 г, 6,20 ммоль) и ДМАП (1,14 г, 9,30 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют MsCl (78,45 мг, 6,82 ммоль) по каплям в ледяной бане. После перемешивания в течение 18 ч, полученную смесь концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ДХМ=1/5) с получением **51-D** (390 мг, 2,17 ммоль, 35,0% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47 (с, 1H), 4,80 (д, $J=0,5$ Гц, 2H), 2,70 (с, 3H).

Стадия 4: 51-E

[00552] К суспензии Cs_2CO_3 (108,17 мг, 331,81 мкмоль) в MeCN (5 мл) в ледяной бане добавляют Промежуточное соединение **35** (50 мг, 165,90 моль). После перемешивания в течение 1 ч, добавляют **51-D** (29,81 мг, 165,90 мкмоль) и полученную

смесь перемешивают в течение 16 ч. Смесь разбавляют ледяной водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=5/1) с получением **51-E** (50 мг, 112,46 мкмоль, 67,79% выход). МС: $m/z=444,9$ (M+1).

Стадия 5: 51-F

[00553] **51-E** (800 мг, 1,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) порциями смешивают при перемешивании с м-ХПБК (776,28 мг, 85% чистота) в атмосфере аргона и при 0°C. Реакцию перемешивают в течение 30 минут при 0°C, затем 18 ч при 25°C. Смесь промывают NaHCO_3 (2 М), водой и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА =1/1) с получением **51-F** (600 мг, 70% выход). МС: $m/z=476,9$ (M+1).

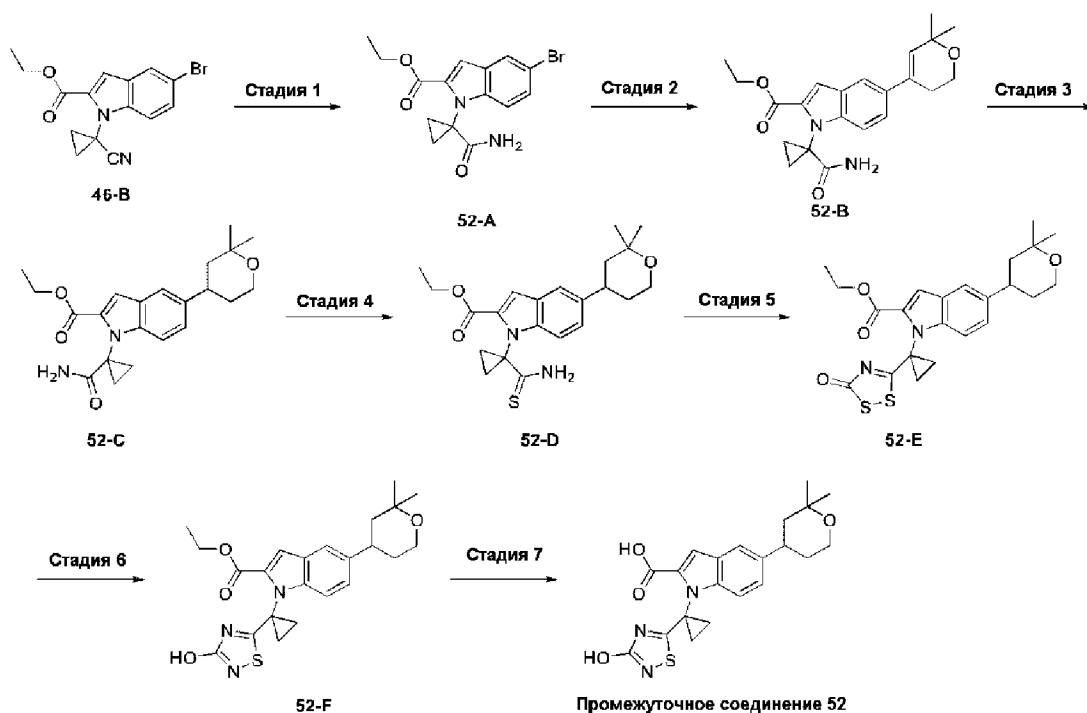
Стадия 6: Промежуточное соединение 51-P1 и Промежуточное соединение 51-P2

[00554] Смесь **51-F** (600 мг, 1,26 ммоль), NaOH (503,56 мг, 12,59 ммоль) в ТГФ (3 мл) и H_2O (3 мл) в герметично закрытой пробирке нагревают при 60°C в течение 18 ч. Растворитель удаляют под вакуумом и остаток разбавляют водой (3 мл), доводят до pH=3-5 с HCl (1 М). Твердое вещество собирают фильтрацией и сушат, отделяют хиральной преп-ВЭЖХ (Колонка: OJ-H, 20 x 250 мм; Поток: 40 г/мин; Растворитель: MeOH (NH_4OH 0,2%): $\text{CO}_2=30:70$; Время: 7,94 мин, 12,42 мин) с получением **Промежуточного соединения 51-P1** (150 мг, 388,13 мкмоль, 30,83% выход, ВУ=5,13 мин) и **Промежуточного соединения 51-P2** (150 мг, 388,13 мкмоль, 30,83% выход, ВУ=7,27 мин).

Промежуточное соединение 51-P1: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,08 (шс, 1H), 11,03 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27 (дд, $J=8,7, 1,5$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,02 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,71 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,02 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,69 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,64-1,46 (м, 2H), 1,32-1,24 (м, 3H), 1,19 (с, 3H). МС: $m/z=387$ (M+1).

Промежуточное соединение 51-P2: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,03 (шс, 1H), 11,03 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,72 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,01 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 1,68 (с, 2H), 1,56 (дт, $J=26,0, 10,9$ Гц, 2H), 1,26 (д, $J=12,3$ Гц, 3H), 1,19 (с, 3H).

Пример 43: Синтез промежуточного соединения 52



Стадия 1: 52-A

[00555] Смесь этила **46-B** (2 г, 6,0 ммоль), бикарбоната натрия (2,52 г, 30,01 ммоль, 1,17 мл) и гидрохлорида гидроксилamina (2,09 г, 30,01 ммоль, 1,25 мл) в ДМСО (50 мл) нагревают при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и гасят водой и экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Объединенный органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка. Остаток (вместе с неочищенным продуктом из другой партии) очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=3/1) с получением **52-A** (1,32 г, побочный продукт).

Стадия 2: 52-B

[00556] Смесь этила **52-A** (1,1 г, 3,13 ммоль), 2-(6,6-диметил-2,5-дигидропиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (447,52 мг, 1,88 ммоль), карбоната натрия (663,95 мг) и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) (458,36 мг, 626,43 мкмоль) в диоксане (10 мл) и воде (3 мл) нагревают при 90°C в течение 18 ч. Растворитель удаляют под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1/10) с получением **52-B** (1 г, 83,48% выход).

Стадия 3: 52-C

[00557] Смесь **52-B** (1 г, 2,62 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляют Pd/C (10%, 556,51 мг), смесь перемешивают в атмосфере водорода с баллоном в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают метанолом. Фильтрат концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=1/10) с получением **52-C** (1 г, 2,60 ммоль, 99,48% выход).

Стадия 4: 52-D

[00558] Смесь **52-C** (160 мг, 416,16 мкмоль) и пентасульфид фосфора (370,0 мг,

832,32 мкмоль) в ТГФ (3 мл) нагревают при 50°C в течение 18 ч. Растворитель удаляют под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА=3/1) с получением **52-D** (130 мг, 78% выход). МС: $m/z=400,8$ (M+1).

Стадия 5: **52-E**

[00559] Смесь **52-D** (100 мг, 249,67 мкмоль) в ТГФ (3 мл) медленно добавляют *S*-хлор хлорметанетиоат (163,51 мг, 1,25 ммоль) при 25°C и смесь перемешивают в течение 2 ч. Смесь гасят водой и экстрагируют ДХМ (20 мл x 2). Объединенный органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют под вакуумом с получением остатка, который очищают комби-флэш (ПЭ/ЭА=5/1) с получением **52-E** (75 мг, 65,5% выход). МС: $m/z=458,9$ (M+1).

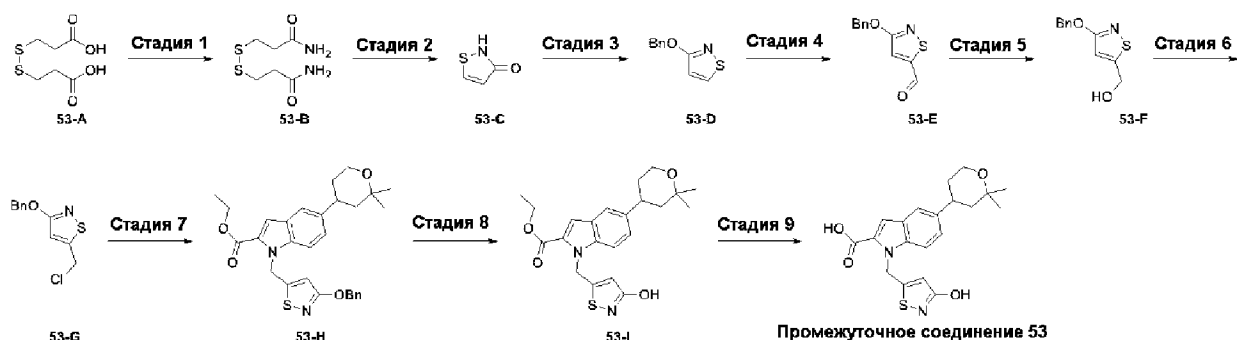
Стадия 6: **52-F**

[00560] К смеси **52-E** (257 мг, 0,56 ммоль) и диоксана (10 мл) добавляют раствор трифенилфосфина (146,99 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (5 мл) при 10°C и реакцию перемешивают в течение 10 минут. Азидотриметилсилан (129 мг, 1,12 ммоль) добавляют, и реакцию перемешивают при 120°C в течение 3 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток очищают комби-флэш (ДХМ/метанол=15/1) с получением **52-F** (60 мг, 24%). МС: $m/z=441,8$ (M+1).

Стадия 7: Промежуточное соединение **52**

[00561] Смесь **52-F** (60 мг, 0,136 ммоль) в КОН (2 М, 2 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивают при 70°C в течение 18 ч. Большую часть растворителя удаляют при пониженном давлении и смесь доводят до pH=5-6 и экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом натрия и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением Промежуточного соединения **52** (60 мг, неочищенное). МС: $m/z=413,8$ (M+1).

Пример 44: Синтез промежуточного соединения **53**



Стадия 1: **53-B**

[00562] Смесь **53-A** (11 г, 52,31 ммоль) в тионилхлориде (180,40 г, 1,52 моль, 110,0 мл) перемешивают при 70°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют досуха и растворяют в ДХМ (100 мл). $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (100 мл) добавляют в бане с ледяной водой и реакцию нагревают до 25°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением **53-B** (16,26 г, неочищенный). МС: $m/z=208,9$ (M+1).

Стадия 2: 53-C

[00563] К раствору **53-B** (16,26 г) в ДХЭ (160 мл) добавляют сульфурилхлорид (15,81 г, 117 ммоль) при 0°C очень медленно. Затем реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Полученную смесь концентрируют в вакууме и остаток обрабатывают этилацетатом (100 мл) и H₂O (100 мл). Водный слой затем экстрагируют этилацетатом (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ДХМ/MeOH=10/1) с получением **53-C** (7,3 г, 92% выход). МС: m/z=102,0 (M+1).

Стадия 3: 53-D

[00564] К раствору **53-C** (7,3 г, 72,19 ммоль) в ДМФ (50 мл) при 0°C добавляют K₂CO₃ (19,95 г, 144,37 ммоль) затем бензилбромид (14,2 мл, 83,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляют H₂O (200 мл) и экстрагируют Et₂O. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и выпаривают с получением неочищенного продукта, который очищают колоночной флэш-хроматографией (гептан/ЭА=4/1) с получением **53-D** (3,78 г, 27% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,48 (д, J=4,7 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=7,7, 1,0 Гц, 2H), 7,45-7,32 (м, 3H), 6,67 (д, J=4,7 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H); МС: m/z=191,9 (M+1).

Стадия 4: 53-E

[00565] К свежеприготовленному LDA (0,58 ммоль) в Et₂O (4,5 мл) при -78°C под N₂ добавляют **53-D** (500 мг, 2,61 ммоль) в Et₂O (0,3 мл). Через 15 мин, добавляют ДМФ (213 мг, 2,92 ммоль) в Et₂O (0,2 мл) и перемешивают при -78°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасят насыщенным NH₄Cl и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и выпаривают с получением остатка, который очищают комби-флэш (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **53-E** (100 мг, 17% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,05 (с, 1H), 7,53-7,33 (м, 5H), 7,17 (с, 1H), 5,46 (с, 2H); МС: m/z=220,1 (M+1).

Стадия 5: 53-F

[00566] К раствору **53-E** (259 мг, 1,18 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляют боргидрид натрия (67 мг, 1,77 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч. Растворитель удаляют и остаток очищают комби-флэш (ДХМ/метанол=20/1) с получением **53-F** (159 мг, 60% выход). МС: m/z=221,9 (M+1).

Стадия 6: 53-G

[00567] К раствору **53-F** (110 мг, 0,497 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют тионилхлорид (177 мг, 1,49 ммоль) при 25°C. Реакцию перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением **53-G** (110 мг, неочищенный). МС: m/z=239,9 (M+1).

Стадия 7: 53-H

[00568] Смесь **Промежуточного соединения 35**, **53-G** (109 мг, 0,456 ммоль), Cs₂CO₃ (297 мг, 0,912 ммоль) и ДМФ (5 мл) перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Воду (20 мл)

добавляют и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме и очищают комби-флэш (ДХМ/метанол=20/1) с получением **53-Н** (112 мг, 48% выход). МС: $m/z=504,7$ ($M+1$).

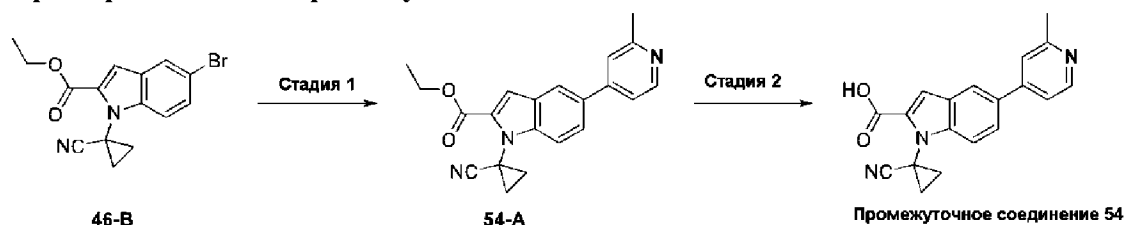
Стадия 8: **53-I**

[00569] Смесь **53-Н** (107 мг, 0,212 ммоль) и ТФК (5 мл) перемешивают при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением **53-I** (80 мг, 91% выход). МС: $m/z=414,8$ ($M+1$).

Стадия 9: Промежуточное соединение **53**

[00570] Смесь **53-Н** (84 мг, 0,202 ммоль) в NaOH (2 М, 5 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Большую часть растворителя удаляют, и смесь доводят до pH=5-6 и экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением Промежуточного соединения **53** (60 мг, 76% выход). МС: $m/z=386,7$ ($M+1$).

Пример 45: Синтез промежуточного соединения **54**



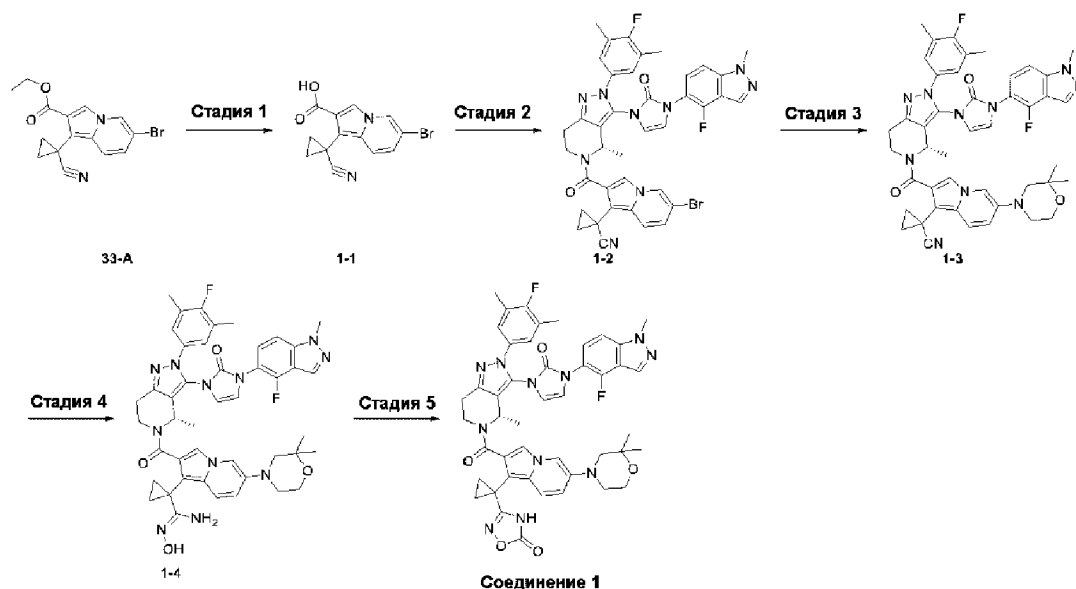
Стадия 1: **54-A**

[00571] В 20 мл микроволновую реакционную пробирку загружают **46-B** (600 мг, 1,80 ммоль), (2-метил-4-пиридил)бороновую кислоту (295,94 мг, 2,16 ммоль), K_2CO_3 (746,65 мг, 5,40 ммоль) и циклопентил(дифенил)фосфан; дихлорметан; дихлорпалладий; железо (147,06 мг, 180,08 мкмоль) в воде (3 мл) и диоксан (12 мл). Затем O_2 продувают барботированием N_2 в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 50 мин в микроволновом реакторе Biotage. Реакцию охлаждают до 25°C, разбавляют этилацетатом и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией (ЭА в ПЭ, 0-50%) с получением **54-A** (590 мг, 1,71 ммоль, 87,59% выход). МС: $m/z=346,2$ ($M+1$).

Стадия 2: Промежуточное соединение **54**

[00572] Смесь **54-A** (550 мг, 1,59 ммоль) и гидрата гидроксида лития (267,29 мг, 6,37 ммоль) в ТГФ (6 мл) и воде (1 мл) перемешивают при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь подкисляют 1 М HCl и концентрируют. Неочищенный продукт очищают КФХ (Метанол в ДХМ, 0-10%) с получением Промежуточного соединения **54** (300 мг, 945,36 мкмоль, 59,37% выход). МС: $m/z=318,1$ ($M+1$).

Пример 46: Синтез соединения **1**



Стадия 1: 1-1

[00573] К раствору **33-A** (30 мг, 90,04 мкмоль) в MeOH (5 мл) добавляют NaOH (6 М, 2 мл). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. MeOH удаляют, смесь доводят до pH ~ 5 с HCl (1М), смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме с получением **1-1** (25 мг, 91% выход). МС: m/z=305,0 (M+1).

Стадия 2: 1-2

[00574] К раствору **1-1** (25 мг, 81,93 мкмоль), **Промежуточного соединения 3** (40 мг, 81,93 мкмоль) и ГАТУ (46 мг, 122,9 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ДИЭА (52 мг, 409,67 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при 25°C. Смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (30 мл), фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) с получением **1-2** (30 мг, 47% выход). МС: m/z=776,1 (M+1).

Стадия 3: 1-3

[00575] К раствору **1-2** (30 мг, 38,63 мкмоль) в толуоле (5 мл) добавляют 2,2-диметилморфолин (22 мг, 193,14 мкмоль), *tert*-BuONa (11 мг, 115,89 мкмоль), Jonephos (3 мг, 7,73 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (4 мг, 3,86 мкмоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2), объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл x 2), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) с получением **1-3** (10 мг, 32% выход). МС: m/z=811,3 (M+1).

Стадия 4: 1-4

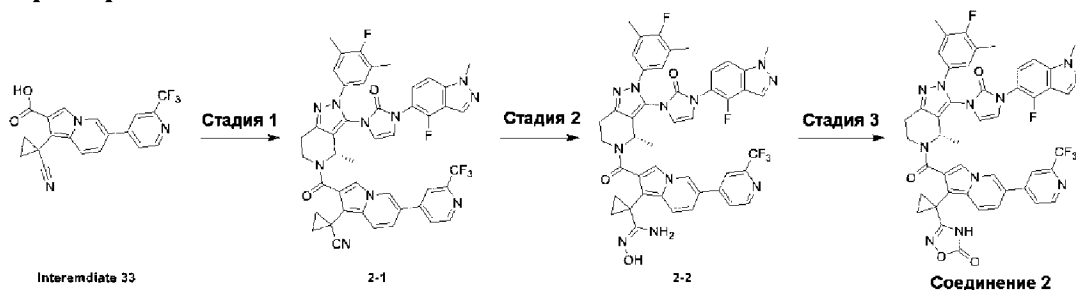
[00576] К раствору **1-3** (10 мг, 12,33 мкмоль) в ДМСО (2 мл) добавляют NH₂OH·HCl (25 мг, 369,96 мкмоль) и NaHCO₃ (31 мг, 369,96 мкмоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают

насыщенным раствором соли (10 мл x 2), сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением **1-4** (10 мг, 96% выход). МС: $m/z=844,3$ ($M+1$).

Стадия 5: Соединение 1

[00577] К раствору **1-4** (10 мг, 11,85 мкмоль) в ДМСО (3 мл) добавляют ДБУ (15 мг, 59,25 мкмоль) и CDI (8 мг, 59,25 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Реакцию концентрируют и очищают преп-ВЭЖХ (Хроматографические колонки: Xbridge 5μ C18 150×19 мм Подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% МК)) с получением **Соединения 1** (1,0 мг, 9,70% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,15 (д, $J=21,6$ Гц, 1H), 7,66-7,40 (м, 5H), 7,16 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,88-6,64 (м, 4H), 5,34-5,20 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,62-3,47 (м, 2H), 2,97-2,65 (м, 6H), 2,27 (с, 6H), 1,47-1,43 (м, 4H), 1,33-1,29 (м, 9H); МС: $m/z=870,2$ ($M+1$).

Пример 47: Синтез соединения 2



Стадия 1: 2-1

[00578] К раствору **Промежуточного соединения 33** (13 мг, 35,01 мкмоль), **Промежуточного соединения 3** (17 мг, 35,01 мкмоль) и ГАТУ (19 мг, 52,52 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ДИЭА (90 мг, 700,22 мкмоль). Смесь перемешивают в течение 1 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляют водой (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают преп-ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) с получением **2-1** (12 мг, 41% выход). МС: $m/z=843,2$ ($M+1$).

Стадия 2: 2-2

[00579] К раствору **2-1** (12 мг, 14,24 мкмоль) в ДМСО (1 мл) добавляют NaHCO₃ (23 мг, 284,76 мкмоль) и NH₂OH·HCl (19 мг, 284,76 мкмоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают насыщенным раствором соли (10 мл x 2), сушат над безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют досуха с получением **2-2** (10 мг, 80% выход). МС: $m/z=876,2$ ($M+1$).

Стадия 3: Соединение 2

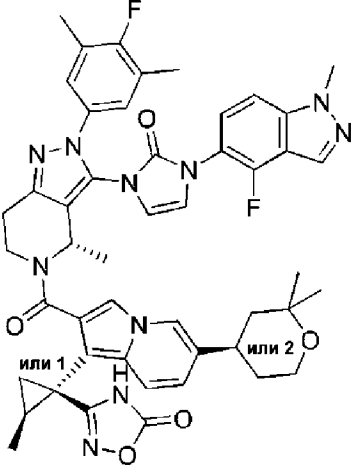
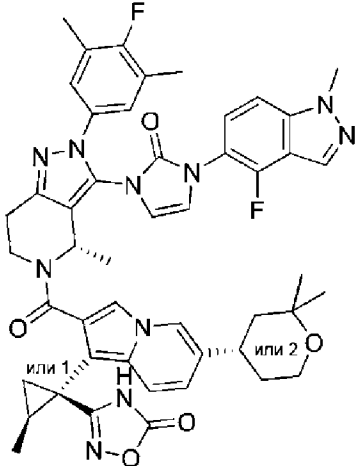
[00580] К раствору **2-2** (10 мг, 11,42 мкмоль) в ДМСО (1 мл) добавляют CDI (2 мг, 11,42 мкмоль) и ДБУ (3 мг, 11,42 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают водой (10 мл x 3) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным сульфатом натрия и

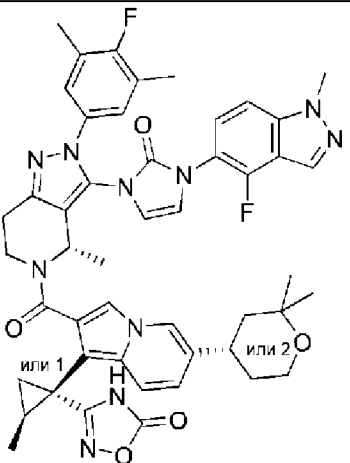
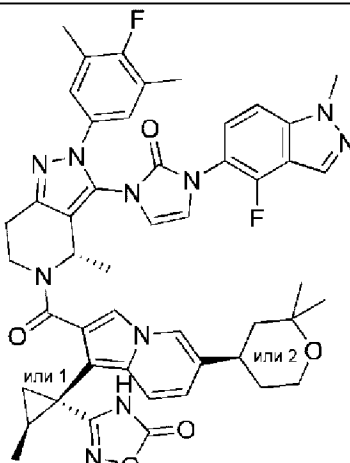
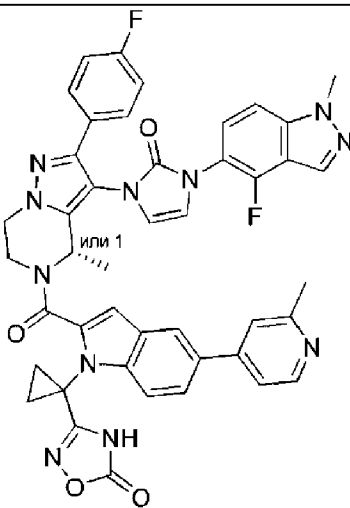
фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают преп-ВЭЖХ (Хроматографические колонки: Xbridge 5μ C18 150 x 19 мм Подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% NH₄OH)) с получением **Соединения 2** (1,1 мг, 11% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,81-8,65 (м, 2H), 8,16-7,84 (м, 3H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,33-7,13 (м, 4H), 6,86-6,62 (м, 2H), 5,33-5,17 (м, 1H), 4,10-4,00 (м, 3H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,86-2,63 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,75-1,71 (м, 2H), 1,45-1,39 (м, 2H), 1,27 (с, 3H); МС: m/z=902,2, (M+1).

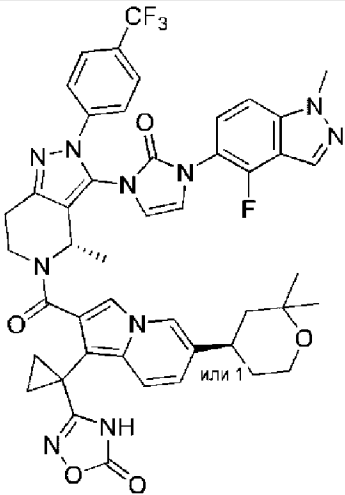
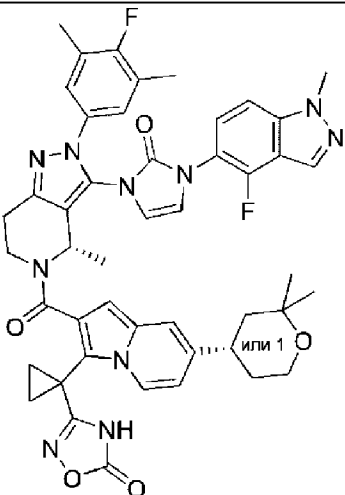
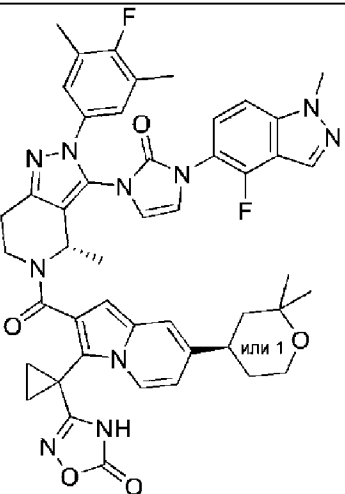
Пример 48: Синтез соединений 3-23

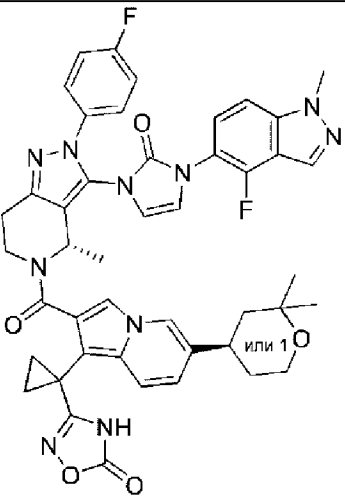
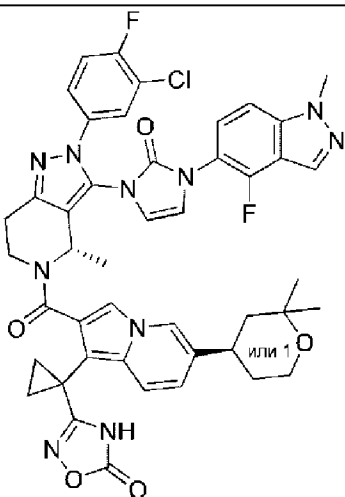
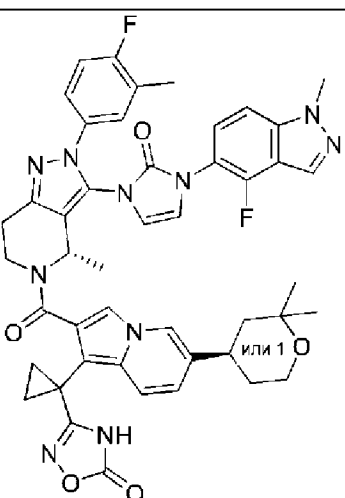
[00581] Соединения в таблице 12 получают по методике **Соединения 2**.

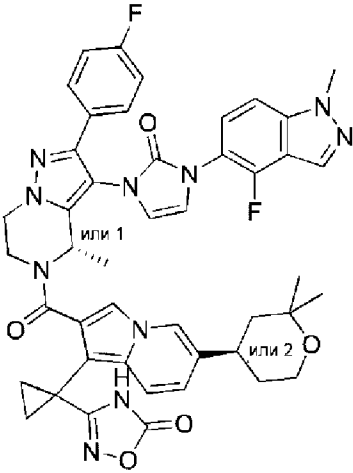
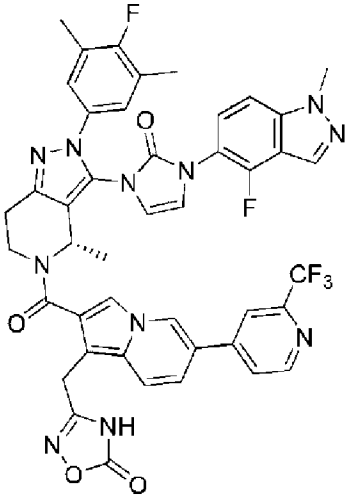
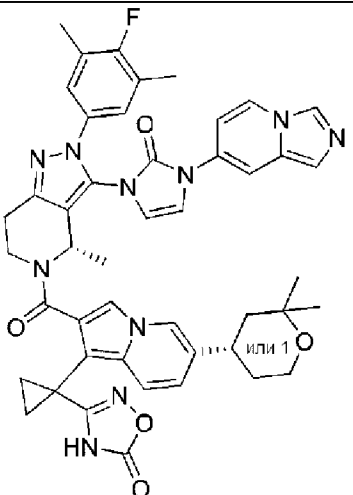
Таблица 12

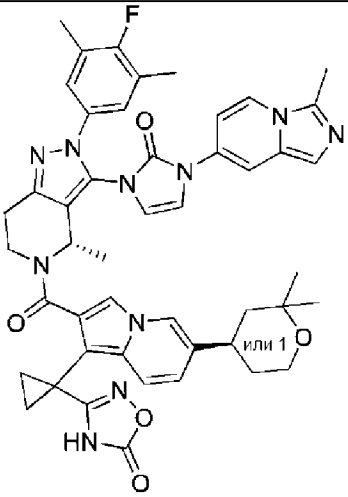
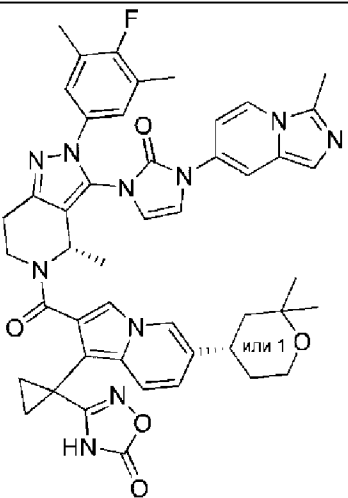
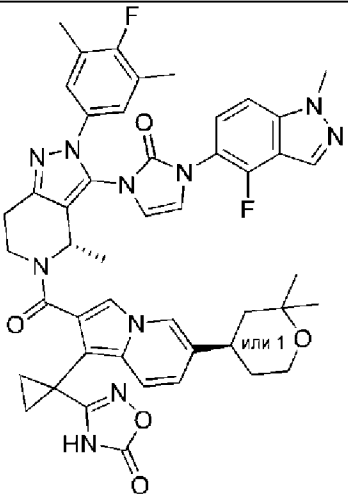
Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
Соединение 3 (из Промежуточного соединения 3 и 30-P2)		МС: m/z=883,1 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,20-8,00 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,16 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,69-6,89 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 3H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,35-0,99 (м, 11H).
Соединение 4 (из Промежуточного соединения 3 и 30-P1)		МС: m/z=883,1 (M+1); ¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,20-8,00 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,16 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,69-6,89 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 3H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,35-0,99 (м, 11H).

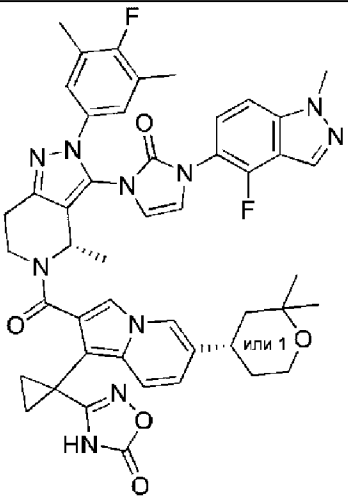
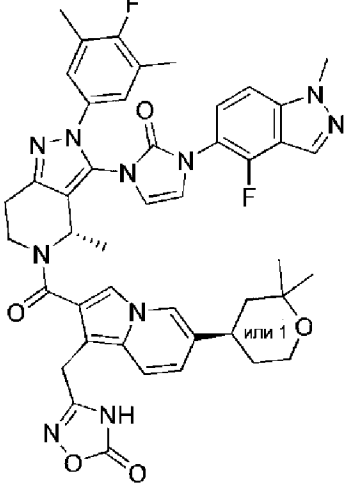
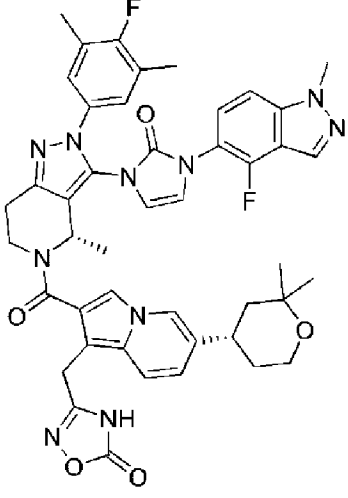
Соединение 5 (из Промежуточного соединения 3 и 30-Р3)		МС: $m/z=883,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20-8,00 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,16 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,69-6,89 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 3H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,35-0,99 (м, 11H).
Соединение 6 (из Промежуточного соединения 3 и 30-Р4)		МС: $m/z=883,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,20-8,00 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,16 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,69-6,89 (м, 3H), 5,81 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,83-3,87 (м, 2H), 3,48-3,63 (м, 3H), 2,98-2,79 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,77-1,46 (м, 7H), 1,35-0,99 (м, 11H).
Соединение 7 (из Промежуточного соединения 22-Р1 и 54)		МС: $m/z=820$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,93 (с, 1H), 8,62-8,54 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 8,07-8,00 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,60 (м, 4H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,87-6,79 (м, 1H), 6,71-6,52 (м, 1H), 6,34-6,21 (м, 1H), 4,54-4,39 (м, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,83 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,65 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,25 (м, 4H).

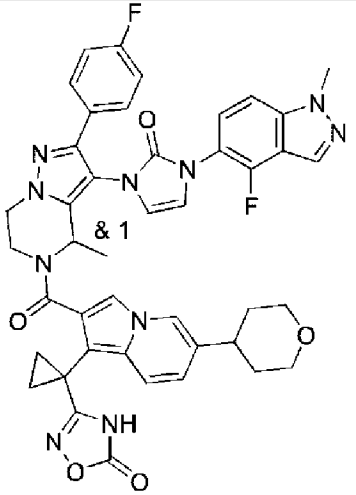
Соединение 8 (из Промежуточного соединения 12 и 28-P2)		МС: $m/z=891,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18-8,05 (м, 2H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,66-7,41 (м, 5H), 7,32-7,29 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,89-6,82 (м, 1H), 6,73-6,71 (м, 1H), 5,92-5,88 (м, 1H), 5,25-5,17 (м, 1H), 4,30-4,26 (м, 1H), 4,10 (д, $J=9,6$ Гц, 3H), 3,86-3,73 (м, 2H), 3,58-3,51 (м, 1H), 2,99-2,84 (м, 2H), 1,80-1,22 (м, 17H).
Соединение 9 (из Промежуточного соединения 3 и 31-P1)		МС: $m/z=869,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18-8,09 (м, 2H), 7,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 2H), 6,89 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,73-6,68 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 4,10 (д, $J=14,2$ Гц, 3H), 3,88-3,74 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,02-2,81 (м, 3H), 2,27 (д, $J=9,6$ Гц, 6H), 1,81-1,24 (м, 17H).
Соединение 10 (из Промежуточного соединения 3 и 31-P2)		МС: $m/z=869,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18-8,09 (м, 2H), 7,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 2H), 6,89 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,73-6,68 (м, 1H), 5,87-5,83 (м, 1H), 4,10 (д, $J=14,2$ Гц, 3H), 3,88-3,74 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,02-2,81 (м, 3H), 2,27 (д, $J=9,6$ Гц, 6H), 1,81-1,24 (м, 17H).

Соединение 11 (из Промежуточного соединения 13 и 28-P2)		МС: $m/z=841,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,97 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,56-7,40 (м, 3H), 7,44-7,31 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,99-6,71 (м, 2H), 5,68 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=80,4$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,63-3,61 (м, 2H), 3,27-3,13 (м, 1H), 2,99-2,70 (м, 3H), 1,77-1,61 (м, 2H), 1,62-1,36 (м, 4H), 1,40-1,21 (м, 6H), 1,19 (с, 3H).
Соединение 12 (из Промежуточного соединения 14 и 28-P2)		МС: $m/z=875,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,91 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,73-7,53 (м, 3H), 7,50-7,30 (м, 3H), 7,09 (д, $J=30,8$ Гц, 1H), 7,00-6,69 (м, 2H), 5,70 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J=75,6$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,49-3,38 (м, 2H), 3,28-3,11 (м, 1H), 2,98-2,70 (м, 3H), 1,70 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,61-1,38 (м, 4H), 1,38-1,20 (м, 6H), 1,19 (с, 3H).
Соединение 13 (из Промежуточного соединения 15 и 28-P2)		МС: $m/z=855,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,93 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 2H), 7,40-7,19 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,66 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,01 (с, 0,5H), 4,78 (с, 0,5H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,96-2,67 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,76-1,63 (м, 2H), 1,60-1,38 (м, 4H), 1,38-

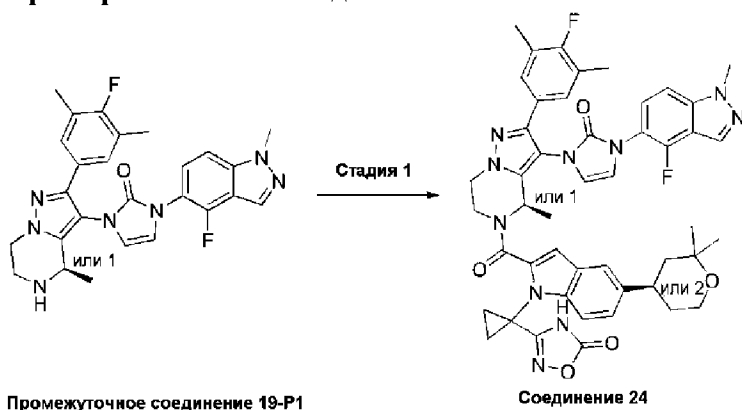
		1,1 (м, 1H).
Соединение 14 (из Промежуточного соединения 22-P1 и 28-P2)		МС: $m/z=841,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,58-7,55 (м, 3H), 7,45 (д, $J=10,0$ Гц, 2H), 7,34-7,18 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,85 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 5,77-5,75 (м, 1H), 4,22-4,12 (м, 5H), 3,70-3,68 (м, 4H), 2,88-2,84 (м, 1H), 2,67 (с, 1H), 2,33 (с, 1H), 1,68 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,62-1,33 (м, 6H), 1,26-1,18 (м, 6H).
Соединение 15 (из Промежуточного соединения 3 и 32)		МС: $m/z=876,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,87-8,76 (м, 1H), 8,49 (с, 3H), 8,18-7,82 (м, 3H), 7,67 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,50-7,06 (м, 4H), 6,88-6,64 (м, 2H), 5,34-5,32 (м, 1H), 4,11-4,02 (м, 3H), 3,18-2,88 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,18 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,63-1,55 (м, 1H), 1,48-1,47 (м, 1H), 1,29 (с, 6H).
Соединение 16 (из Промежуточного соединения 6 и 28-P1)		МС: $m/z=837$ ($M+1$, ИЭР); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (с, 2H), 8,38-8,22 (м, 2H), 8,12-7,76 (м, 1H), 7,50 (м, 3H), 7,18-7,04 (м, 3H), 6,96-6,74 (м, 2H), 3,95-3,61 (м, 2H), 3,07-2,73 (м, 3H), 2,24 (с, 6H), 1,54-1,11 (м, 17H).

Соединение 17 (из Промежуточного соединения 7 и 28-P2)		МС: $m/z=851,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10-8,04 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,88-6,81 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,86-5,83 (м, 1H), 5,19-5,17 (м, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 3H), 2,89-2,86 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,77-1,21 (м, 14H).
Соединение 18 (из Промежуточного соединения 7 и 28-P1)		МС: $m/z=851,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10-8,04 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,07 (м, 1H), 6,88-6,81 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 5,86-5,83 (м, 1H), 5,19-5,17 (м, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,83-3,76 (м, 3H), 2,89-2,86 (м, 4H), 2,63 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,77-1,21 (м, 14H).
Соединение 19 (из Промежуточного соединения 3 и 28-P2)		МС: $m/z=869,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,14 (д, $J=28,0$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=28,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,16 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 6,89-6,78 (м, 2H), 6,64 (д, $J=24,0$ Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,26 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=12,0$ Гц, 3H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,54-3,48 (м, 1H), 2,89-2,85 (м, 3H), 2,28 (с, 6H), 1,87-1,62 (м, 3H), 1,59-1,54 (м, 2H), 1,47-1,42 (м, 4H), 1,37-1,23 (м, 8H).

Соединение 20 (из Промежуточного соединения 3 и 28-P1)		МС: $m/z=869,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (д, $J=28,0$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=28,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,17 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 6,89-6,78 (м, 2H), 6,64 (д, $J=24,0$ Гц, 1H), 5,86 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=12,0$ Гц, 3H), 3,91-3,70 (м, 2H), 3,54-3,48 (м, 1H), 2,89-2,85 (м, 3H), 2,28-2,26 (м, 6H), 1,77-1,69 (м, 3H), 1,57-1,54 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 4H), 1,39-1,03 (м, 8H).
Соединение 21 (из Промежуточного соединения 3 и 27-P2)		МС: $m/z=843,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (д, $J=16,4$ Гц, 1 H), 8,00 (д, $J=13,2$ Гц, 1 H), 7,68 (с, 1 H), 7,51-7,44 (м, 2 H), 7,31 (с, 1 H), 7,18 (с, 2 H), 6,88-6,77 (м, 2 H), 6,66 (с, 0,5 H), 6,54 (с, 0,5 H), 5,79 (с, 1H), 4,11-4,07 (м, 4 H), 3,87-3,75 (м, 3H), 3,01-2,80 (м, 5 H), 2,28 (с, 6 H), 1,77-1,46 (м, 8 H), 1,33-1,25 (м, 6 H).
Соединение 22 (из Промежуточного соединения 3 и 27-P1)		МС: $m/z=843,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (д, $J=16,4$ Гц, 1 H), 8,00 (д, $J=12,0$ Гц, 1 H), 7,67 (с, 1 H), 7,51-7,44 (м, 2 H), 7,32 (с, 1 H), 7,18 (с, 2 H), 6,88-6,77 (м, 2 H), 6,66 (с, 0,5 H), 6,55 (с, 0,5 H), 5,79 (с, 1H), 4,10-4,07 (м, 4 H), 3,87-3,75 (м, 3H), 3,01-2,80 (м, 5 H), 2,28 (с, 6 H), 1,77-1,46 (м, 8 H), 1,33-1,25 (м, 6 H).

Соединение 23 (из Промежуточного соединения 22 и 29)		МС: $m/z=813,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,86 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,68-7,50 (м, 3H), 7,47 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,87 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 5,79 (с, 1H), 4,39-4,16 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 4,03-3,67 (м, 3H), 3,52-3,43 (м, 4H), 2,70 (с, 1H), 1,79-1,46 (м, 5H), 1,39 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,34-1,17 (м, 2H).
--	---	---

Пример 49: Синтез соединения 24



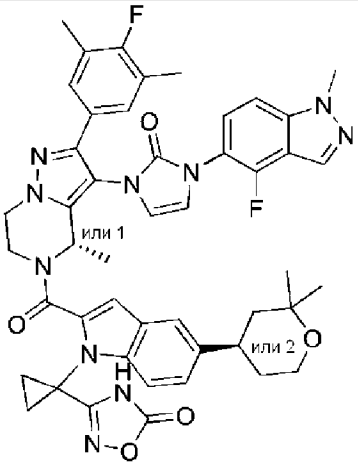
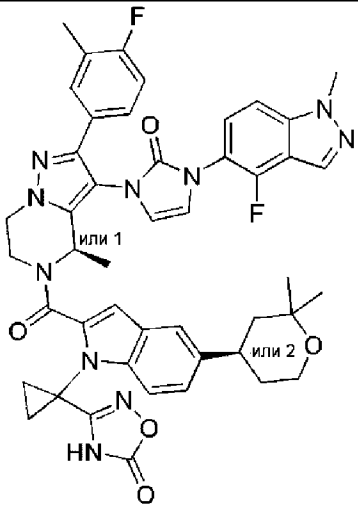
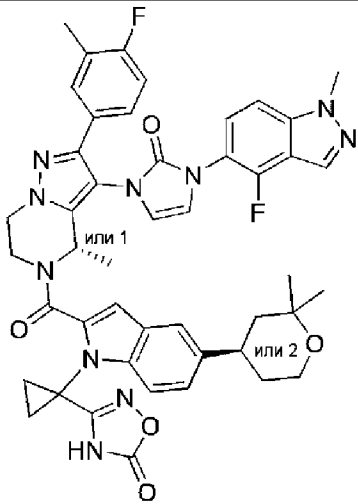
[00582] К раствору **Промежуточного соединения 19-P1** (11 мг, 22,47 мкмоль), **Промежуточного соединения 46-P2** (10 мг, 25,16 мкмоль) и ГАТУ (13 мг, 33,71 мкмоль) в NMP (2 мл) добавляют ДИЭА (15 мг, 112,36 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при 25°C. Смесь концентрируют и очищают на колонке с обращенной фазой (MeCN: 0,5% FA в H₂O=60:40) с получением **Соединения 24** (3,2 мг, 16% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,13 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,63-7,50 (м, 4H), 7,25-7,24 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,91-6,82 (м, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,04 (с, 1H), 2,23 (с, 6H), 1,67-1,63 (м, 6H), 1,62-1,37 (м, 5H), 1,28-1,23 (м, 3H), 1,18 (с, 3H); МС: $m/z=869,3$ ($M+1$).

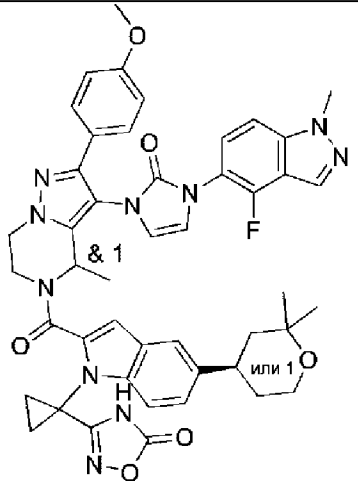
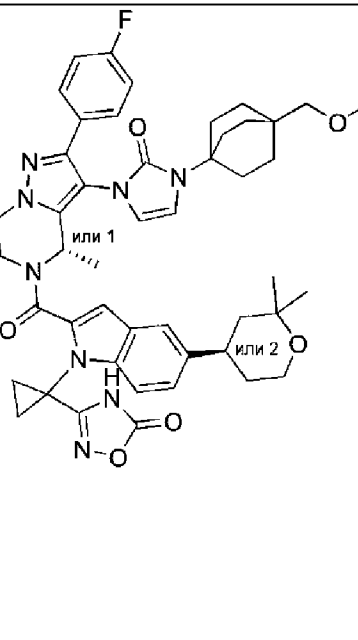
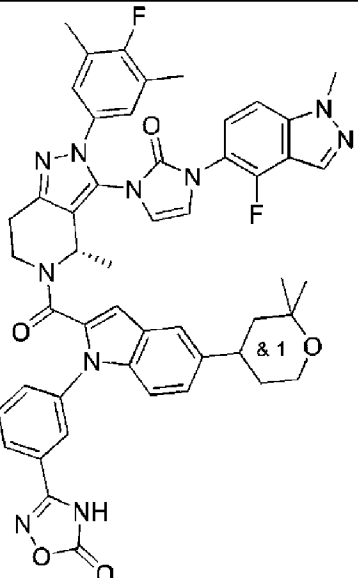
Пример 50: Синтез соединений 25-52

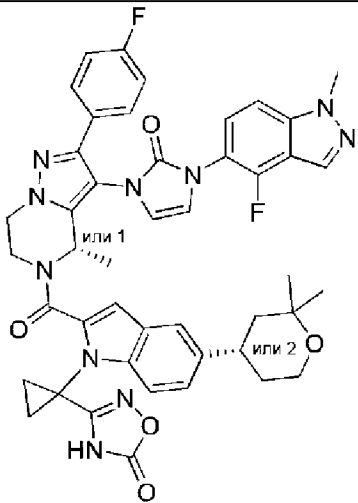
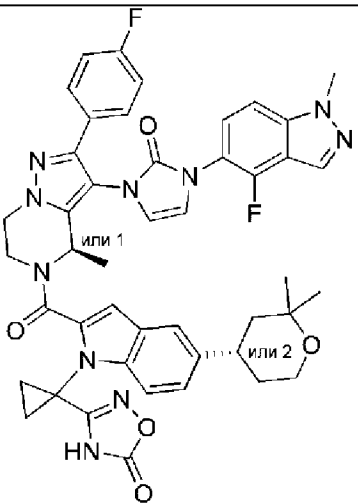
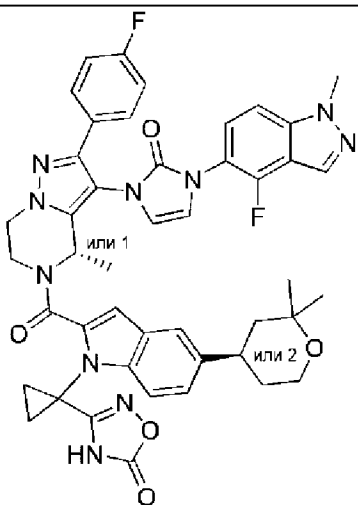
[00583] Соединения в таблице 13 получают по методике **Соединения 24**.

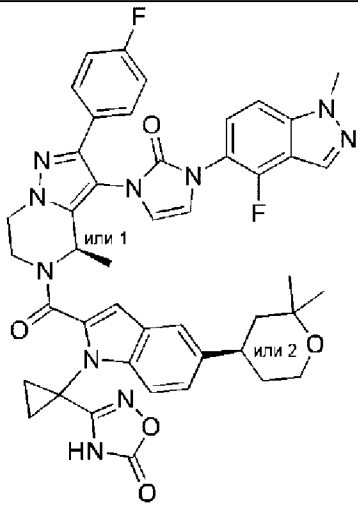
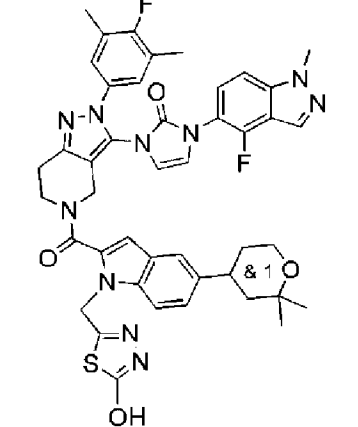
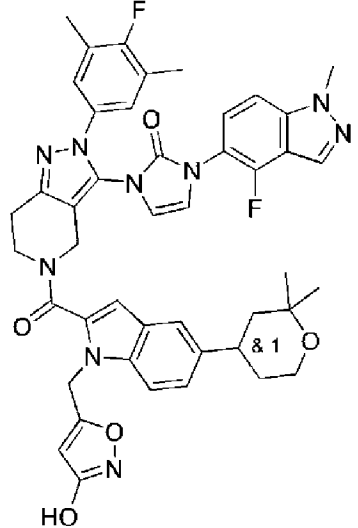
Таблица 13

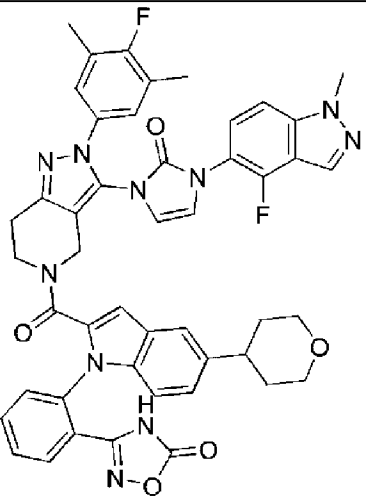
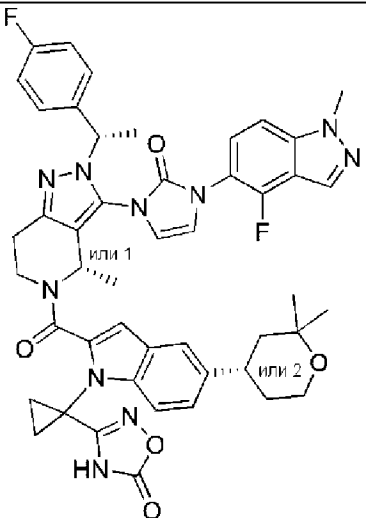
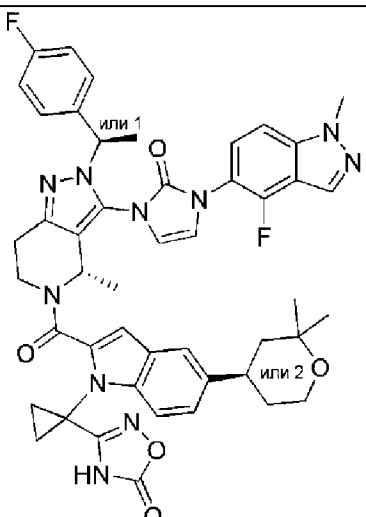
Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
----------	-----------	-------------------------------------

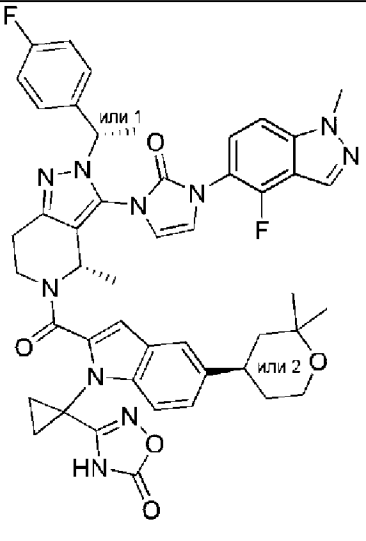
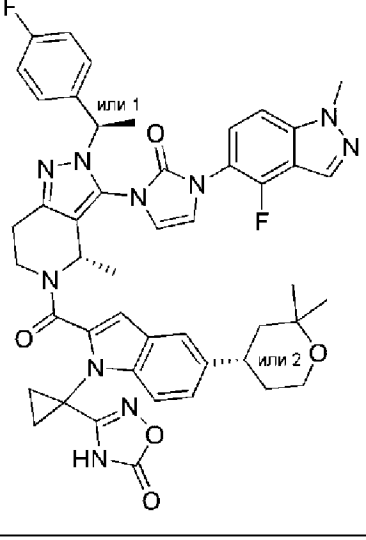
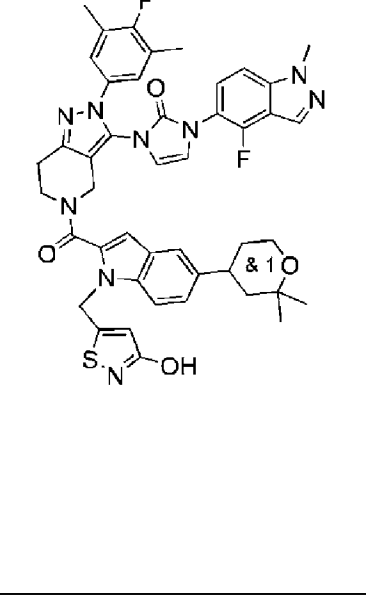
Соединение 25 (из Промежуточного соединения 19-P2 и 46-P2)		МС: $m/z=869,3$, (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,63-7,49 (м, 4H), 7,25 (с, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,91-6,81 (м, 2H), 5,64 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,90 (с, 2H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,05 (с, 1H), 2,23 (с, 6H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,89-1,36 (м, 10H), 1,30-1,14 (м, 6H).
Соединение 26 (из Промежуточного соединения 20-P1 и 46-P2)		МС: $m/z=855$ (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 6H), 7,23-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,88-6,86 (м, 2H), 5,65-5,63 (м, 1H), 4,55-4,31 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,95-3,70 (м, 4H), 3,06 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,86-1,42 (м, 11H), 1,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).
Соединение 27 (из Промежуточного соединения 20-P2 и 46-P2)		МС: $m/z=855$ (M+1); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 6H), 7,23-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,88-6,86 (м, 2H), 5,65-5,63 (м, 1H), 4,55-4,31 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,95-3,70 (м, 4H), 3,06 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,86-1,42 (м, 11H), 1,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H).

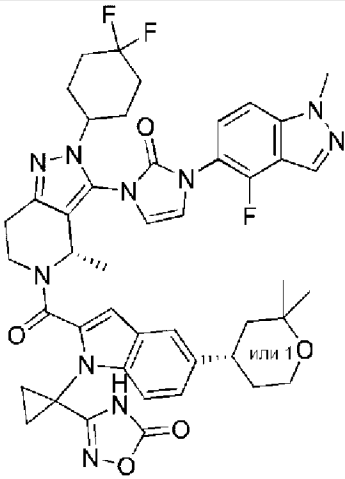
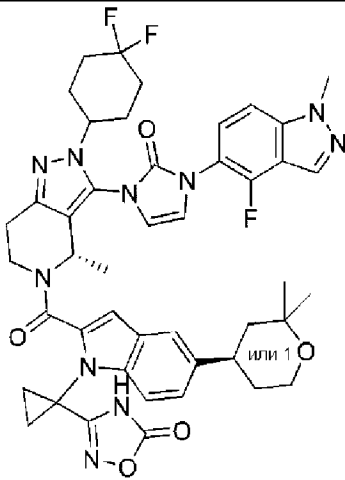
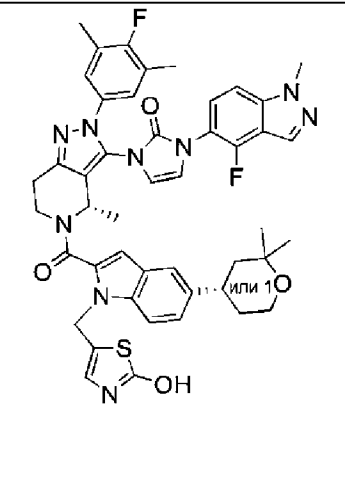
Соединение 28 (из Промежуточного соединения 21 и 46-P2)		МС: $m/z=853$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,69-7,38 (м, 6H), 7,33-7,10 (м, 2H), 7,06-6,95 (м, 2H), 6,85-6,83 (м, 2H), 5,66-5,64 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,75-3,66 (м, 3H), 3,08-3,04 (м, 4H), 1,65-1,55 (м, 11H), 1,28 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).
Соединение 29 (из Промежуточного соединения 25-P1 и 46-P2)		МС: $m/z=845,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 4H), 7,22 (т, $J=8,0$ Гц, 3H), 6,86 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,82-5,46 (м, 1H), 4,76-4,01 (м, 3H), 3,93-3,78 (м, 1H), 3,72 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,22 (с, 3H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,98 (с, 2H), 2,87 (с, 1H), 2,94-2,12 (м, 5H), 1,87-1,62 (м, 6H), 1,61-1,45 (м, 9H), 1,36-1,23 (м, 6H), 1,22-1,11 (м, 4H).
Соединение 30 (из Промежуточного соединения 3 и 38)		МС: $m/z=905$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,08 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,85-7,75 (м, 3H), 7,70-7,35 (м, 6H), 7,27-6,86 (м, 6H), 5,50-5,42 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,78-3,64 (м, 2H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,30-2,68 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 1,79-1,52 (м, 4H), 1,29-1,12 (м, 9H).

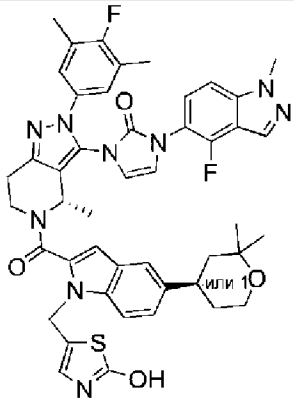
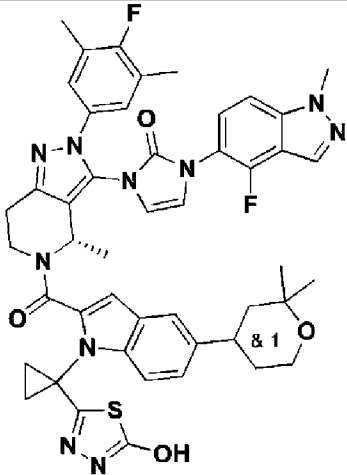
Соединение 31 (из Промежуточного соединения 22-P1 и 46-P1)		МС: $m/z=841,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,15 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,69-7,53 (м, 3H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,35-7,17 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,92-6,80 (м, 2H), 5,92-5,61 (м, 1H), 4,26-4,58 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,05 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,88-1,61 (м, 5H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,47-1,34 (м, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,23-1,13 (м, 4H).
Соединение 32 (из Промежуточного соединения 22-P2 и 46-P1)		МС: $m/z=841,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,69-7,53 (м, 3H), 7,49 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,92-6,80 (м, 2H), 5,87-5,56 (м, 1H), 4,23-4,62 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,05 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,89-1,63 (м, 5H), 1,60-1,50 (м, 2H), 1,46-1,34 (м, 3H), 1,28 (с, 3H), 1,23-1,10 (м, 4H).
Соединение 33 (из Промежуточного соединения 22-P1 и 46-P2)		МС: $m/z=841,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,69-7,51 (м, 3H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,86 (с, 2H), 5,87-5,56 (м, 1H), 4,23-4,63 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,88 (с, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,03 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,91-1,34 (м, 10H), 1,33-1,10 (м, 7H).

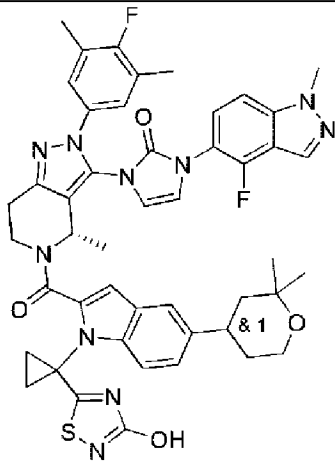
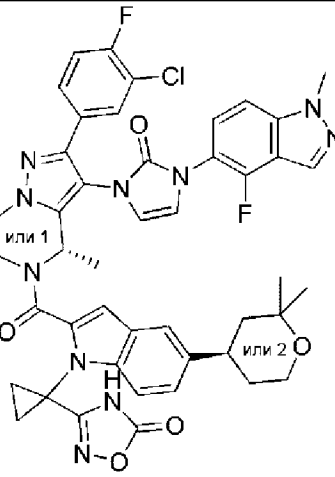
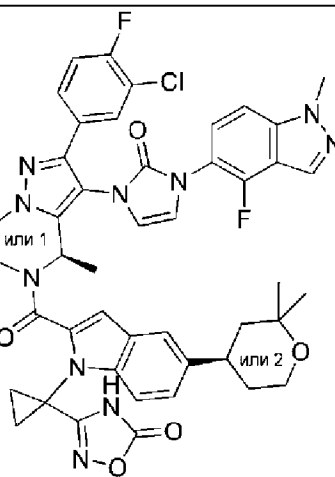
Соединение 34 (из Промежуточного соединения 22-P2 и 46-P2)		МС: $m/z=841,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,17 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,68-7,54 (м, 3H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,34-7,18 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,87 (с, $J=15,6$ Гц, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,23-4,63 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,89 (с, 1H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,04 (т, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,91-1,38 (м, 10H), 1,37-1,10 (м, 7H).
Соединение 35 (из Промежуточного соединения 4 и 45)		МС: $m/z=844,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,29 (с, 2H), 7,61-7,51 (м, 4H), 7,32-7,05 (м, 3H), 6,92 (с, 2H), 5,53 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,10 (с, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,71 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,08-2,76 (м, 4H), 2,24 (с, 6H), 1,80-1,62 (м, 2H), 1,54-1,48 (м, 2H), 1,34-1,12 (м, 6H).
Соединение 36 (из Промежуточного соединения 4 и 44)		МС: $m/z=828,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (с, 1H), 7,53-7,36 (м, 4H), 7,24 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,65 (с, 2H), 5,54 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,84-3,75 (м, 3H), 3,08-3,05 (м, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,28 (с, 6H), 1,76-1,58 (м, 4H), 1,36 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

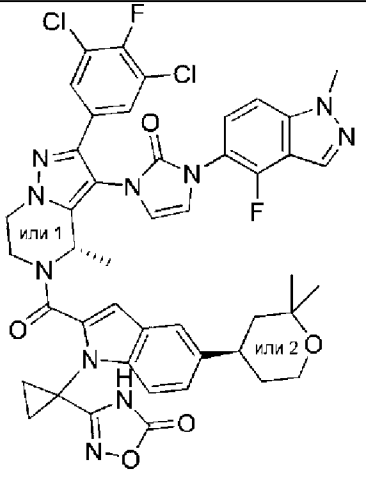
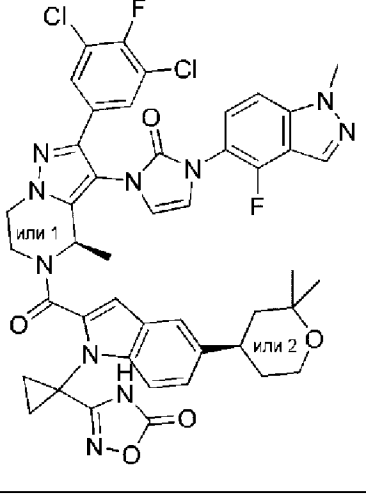
Соединение 37 (из Промежуточного соединения 4 и 37)		МС: $m/z=863$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (с, 1H), 7,77-7,74 (м, 3H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,58 (ш, 2H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,18-7,13 (м, 3H), 7,04 (ш, 1H), 6,97-6,94 (м, 1H), 6,71-6,65 (м, 2H), 4,41 (с, 3H), 4,05 (д, $J=12$ Гц, 3H), 3,61-3,34 (м, 6H), 3,26-2,79 (м, 3H), 2,28 (с, 6H), 1,92-1,75 (м, 4 H).
Соединение 38 (из Промежуточного соединения 17-P2 и 46-P2)		МС: $m/z=869,3$, ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,19 (с, 1H), 7,52-6,75 (м, 12H), 5,45-5,23 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,95-1,05 (м, 20H).
Соединение 39 (из Промежуточного соединения 17-P1 и 46-P1)		МС: $m/z=869,3$, ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,19 (с, 1H), 7,52-6,75 (м, 12H), 5,45-5,23 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,95-1,05 (м, 20H).

Соединение 40 (из Промежуточного соединения 17-P1 и 46-P2)		МС: $m/z=869,3$, (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,19 (с, 1H), 7,52-6,75 (м, 12H), 5,45-5,23 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,95-1,05 (м, 20H).
Соединение 41 (из Промежуточного соединения 17-P2 и 46-P1)		МС: $m/z=869,3$, (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,19 (с, 1H), 7,52-6,75 (м, 12H), 5,45-5,23 (м, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 2H), 1,95-1,05 (м, 20H).
Соединение 42 (из Промежуточного соединения 4 и 53)		МС: $m/z=843,5$ (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,29 (с, 2H), 7,72-7,56 (м, 2H), 7,49 (с, 2H), 7,21 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 4,00 (с, 1H), 3,71 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,11-2,81 (м, 4H), 2,25 (с, 6H), 1,82-1,61 (м, 2H), 1,60-1,43 (м, 2H), 1,34-1,07 (м, 6H).

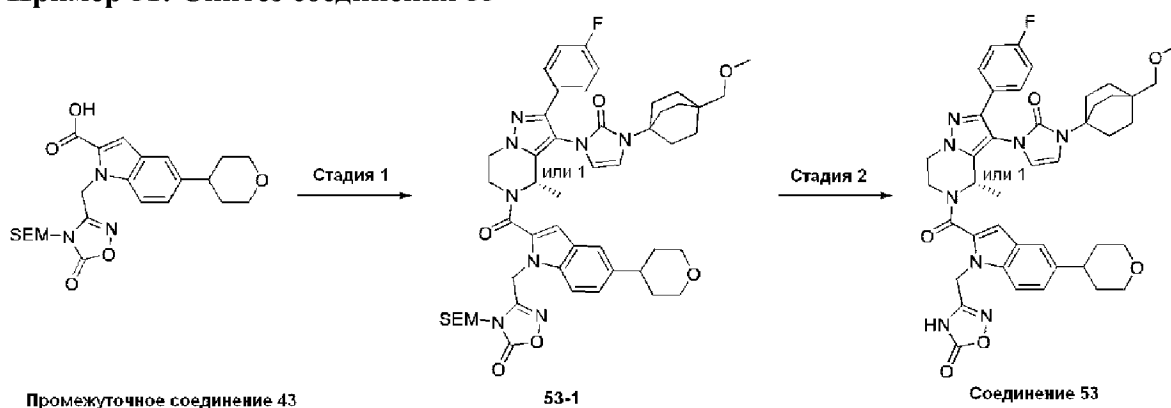
Соединение 43 (из Промежуточного соединения 11 и 46-P1)		МС: $m/z=864,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,72-7,40 (м, 4H), 7,27-6,93 (м, 3H), 6,73 (д, $J=26,3$ Гц, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,72 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,49 (с, 1H), 3,11-2,89 (м, 2H), 2,83-2,64 (м, 1H), 2,28-1,88 (м, 8H), 1,88-1,40 (м, 8H), 1,28-1,19 (м, 9H).
Соединение 44 (из Промежуточного соединения 11 и 46-P2)		МС: $m/z=864,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,80-7,42 (м, 4H), 7,33-7,14 (м, 2H), 7,12-6,92 (м, 1H), 6,73 (д, $J=26,3$ Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,24 (с, 2H), 4,13 (с, 3H), 3,72 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,43 (с, 1H), 3,04 (т, $J=12,5$ Гц, 2H), 2,85-2,60 (м, 1H), 2,30-1,85 (м, 8H), 1,85-1,37 (м, 8H), 1,36-1,05 (м, 9H).
Соединение 45 (из Промежуточного соединения 3 и 51-P1)		МС: $m/z=857,6$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,08-10,86 (м, 1H), 8,35-8,24 (м, 1H), 7,70-7,54 (м, 2H), 7,52-7,34 (м, 2H), 7,30-6,75 (м, 7H), 5,65-4,97 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,72 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,60-3,25 (м, 1H), 3,10-2,75 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 6H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 3H), 1,45-1,34 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).

Соединение 46 (из Промежуточного соединения 3 и 51-P2)		МС: $m/z=857,7$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,12-10,82 (м, 1H), 8,35-8,24 (м, 1H), 7,70-7,54 (м, 2H), 7,52-7,34 (м, 2H), 7,30-6,75 (м, 7H), 5,65-4,97 (м, 3H), 4,12 (с, 3H), 3,72 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,60-3,25 (м, 1H), 3,10-2,75 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 6H), 1,75-1,66 (м, 2H), 1,65-1,45 (м, 3H), 1,45-1,34 (м, 2H), 1,27 (с, 3H), 1,18 (с, 3H).
Соединение 47 (из Промежуточного соединения 3 и 45)		МС: $m/z=884,5$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,79 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,26 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,53 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 5,37 (кв, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,99 (дд, $J=12,8, 4,4$ Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,94-3,83 (м, 2H), 3,20-3,02 (м, 2H), 2,92-2,76 (м, 2H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 4H), 1,66 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,30 (с, 3H).

Соединение 48 (из Промежуточного соединения 3 и 52)		МС: $m/z=885,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,49 (шс, 1 H), 8,31 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,53-7,35 (м, 2H), 7,32-7,14 (м, 3H), 7,08 (с, 1H), 6,89 (м, 2H), 5,49 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,73 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 3,55 (м, 1H), 3,12-2,74 (м, 3H), 2,26 (с, 6H), 2,12-1,45 (м, 7H), 1,42-1,09 (м, 10H).
Соединение 49 (из Промежуточного соединения 23-P2 и 46-P2)		МС: $m/z=875,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,66-7,42 (м, 6H), 7,21 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,96-6,79 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,73 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,80-1,55 (м, 8H), 1,43 (с, 3H), 1,31-1,20 (м, 3H), 1,18 (с, 3H).
Соединение 50 (из Промежуточного соединения 23-P1 и 46-P2)		МС: $m/z=875,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,77-7,39 (м, 6H), 7,22 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,32 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,82 (с, 2H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,94-1,45 (м, 8H), 1,42 (с, 3H), 1,31-1,21 (м, 3H), 1,18 (с, 3H).

Соединение 51 (из Промежуточного соединения 24-P2 и 46-P2)		МС: $m/z=909,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,18 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,64 (с, 3H), 7,56-7,43 (м, 3H), 7,23 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,00-6,83 (м, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,61-4,30 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,91-1,05 (м, 17H).
Соединение 52 (из Промежуточного соединения 24-P1 и 46-P2)		МС: $m/z=909,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,21 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,63 (с, 3H), 7,56-7,41 (м, 3H), 7,23 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,59-4,27 (м, 3H), 4,11 (с, 3H), 3,86 (с, 2H), 3,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,84-1,07 (м, 17H).

Пример 51: Синтез соединения 53



Стадия 1: 53-1

[00584] К раствору Промежуточного соединения 43 (17 мг, 35,44 мкмоль), Промежуточного соединения 25-P2 (15 мг, 32,22 мкмоль) и ГАТУ (18 мг, 48,33 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют ДИЭА (21 мг, 161,10 мкмоль). Реакцию перемешивают при 20°C в течение 3 ч. Смесь концентрируют и очищают на колонке с обращенной фазой (70% MeCN в воде) с получением 53-1 (0,02 г, 67% выход). МС: $m/z=921,3$ ($M+1$).

Стадия 2: Соединение 53

[00585] К раствору 53-1 (0,02 г, 21,71 мкмоль) в ТГФ (2 мл) добавляют CH_3COOH (52 мг, 868,49 мкмоль) и TBAF (1 М, 868 мкл). Реакцию перемешивают при 80°C в течение

72 ч. Смесь концентрируют и очищают на колонке с обращенной фазой (65% MeCN в воде) с получением **Соединения 53** (7 мг, 41% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,46 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 2H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,98 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,51 (с, 2H), 6,22 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,21 (с, 1H), 3,97 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,73 (с, 1H), 3,50 (тд, $J=10,8$, 3,6 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 2,87-2,75 (м, 1H), 1,94 (с, 6H), 1,78-1,67 (м, 3H), 1,42 (с, 6H), 1,38-1,19 (м, 4H); МС: $m/z=791,3$ ($M+1$).

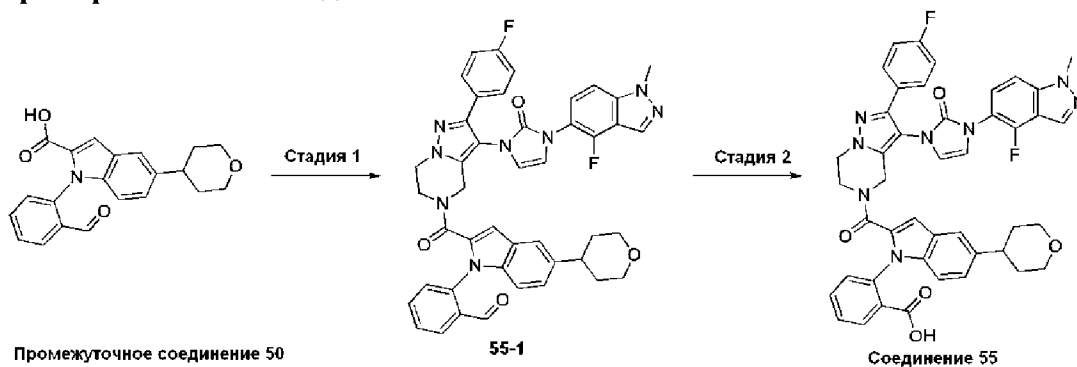
Пример 52: Синтез соединения 54

[00586] Соединение в таблице 14 получают по методике **Соединения 53**.

Таблица 14

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Соединение 54 (из Промежуточного соединения 3 и 42)		МС: $m/z=865,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 7,62-7,54 (м, 4H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 3H), 7,02-6,96 (м, 2H), 6,90-6,86 (м, 2H), 5,48-5,43 (м, 1H), 4,69-4,66 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,74-3,72 (м, 3H), 2,74-2,68 (м, 3H), 2,25 (с, 6H), 1,71-1,50 (м, 5H), 1,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,18-1,11 (м, 2H).

Пример 53: Синтез соединения 55



Стадия 1: 55-1

[00587] К раствору **Промежуточного соединения 8** (20 мг, 44,70 мкмоль) в ДМФ (2 мл) добавляют **Промежуточное соединение 50** (18 мг, 53,64 мкмоль), ГАТУ (34 мг, 89,40 мкмоль) и ДИЭА (29 мг, 223,49 мкмоль). Реакцию перемешивают при 15°C в течение 4 ч. Реакцию разбавляют этилацетатом (10 мл) и слой этилацетата промывают насыщенным раствором соли (5 мл x 5), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают обращенной фазой (0,1% МК в воде:MeCN=44:56) с получением **55-1** (12 мг, 34% выход). МС: $m/z=801,2$ ($M+23$).

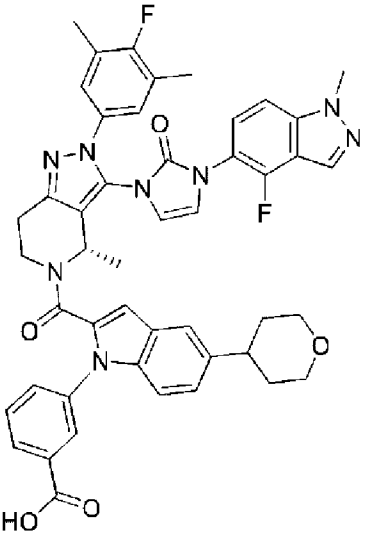
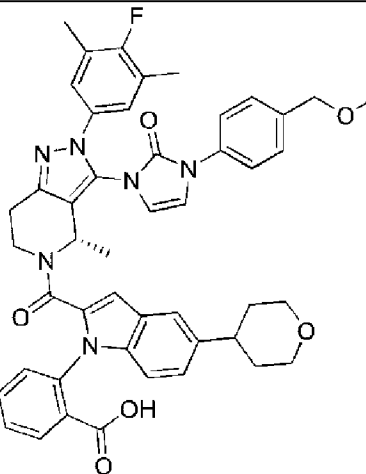
Стадия 2: Соединение 55

[00588] К раствору **55-1** (12 мг, 15,41 мкмоль) в диоксане/Н₂О (3:1, 3 мл) добавляют 2-метилбут-2-ен (5,40 мг, 77,04 мкмоль), КН₂РO₄ (6 мг, 46,22 мкмоль) и NaClO₂ (4 мг, 46,22 мкмоль). Реакцию перемешивают при 20°С в течение 4 ч. Смесь концентрируют и очищают обращенной фазой (0,1 МК в воде:MeCN=43:57) с получением **Соединения 55** (3,7 мг, 30% выход). ¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,28(с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,93(д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67-7,47 (м, 7H), 7,16-7,12 (м, 3H), 7,01-6,99 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 4,62-4,44 (м, 2H), 4,21-4,20(м, 2 H), 4,10-4,03 (м, 4H), 3,58 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,88-2,86 (м, 1 H), 1,86-1,79 (м, 4 H); MS: m/z=795,2 (M+1).

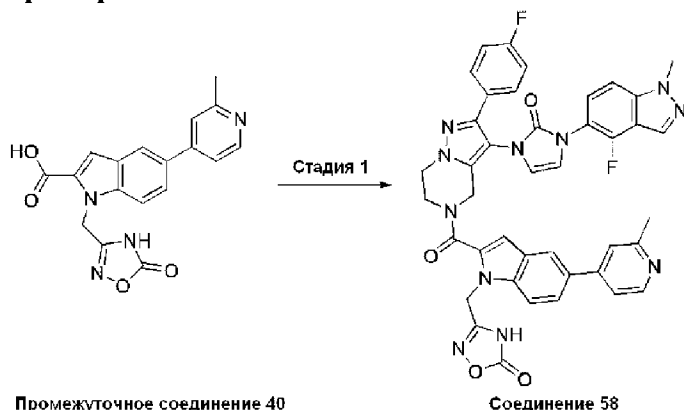
Пример 54: Синтез соединений 56 и 57

[00589] Соединения в таблице 15 получают по методике **Соединения 55**.

Таблица 15

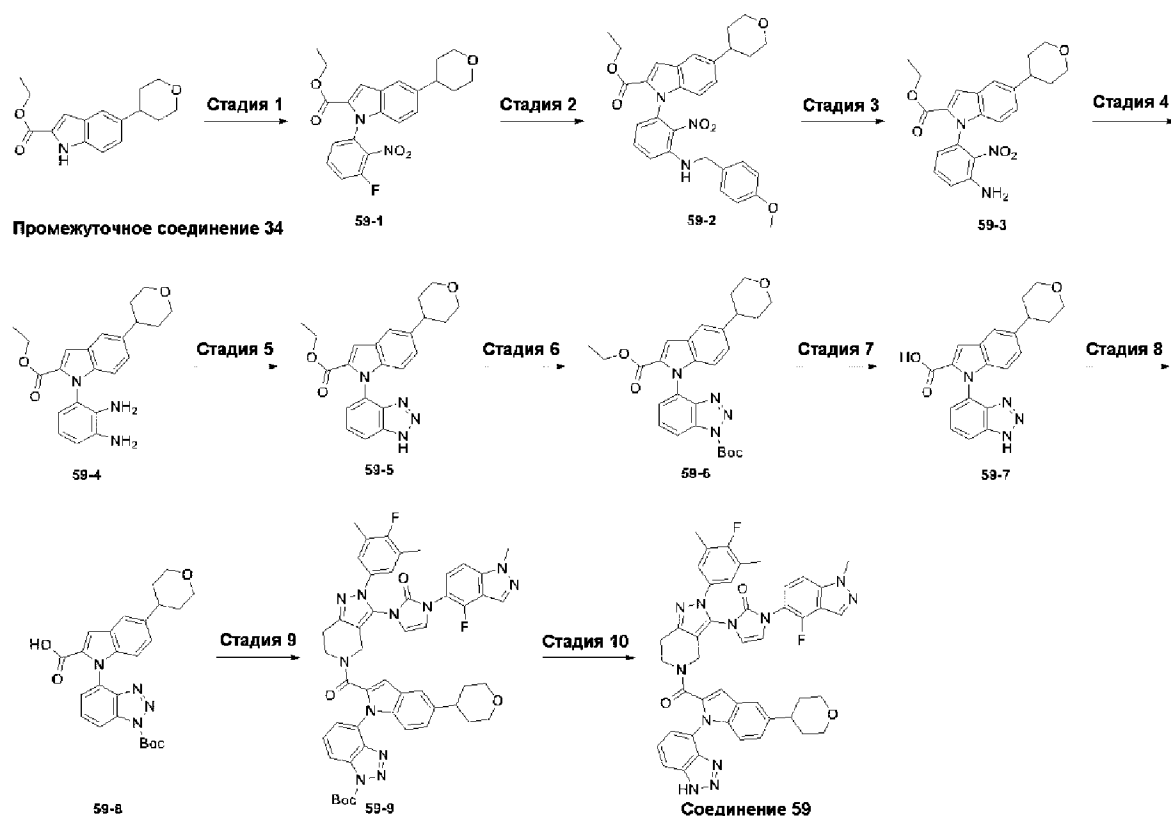
Название	Структура	Данные ¹ Н ЯМР и/или ЖХ/МС
Соединение 56 (из Промежуточного соединения 3 и 39)		MS: m/z=837,3 (M+1); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,36 (с, 1H), 8,29-8,19 (м, 1H), 7,97-7,81 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 4H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,03 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,47 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,97 (д, J=9,2 Гц, 2H), 3,45 (с, 3H), 2,85-2,67 (м, 3H), 2,24 (с, 6H), 1,75 (с, 4H), 1,31-1,10 (м, 3H).
Соединение 57 (из Промежуточного соединения 5 и 50)		MS: m/z=809,3 (M+1); ¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,0 (с, 1H), 7,97-7,89 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,57-7,50 (м, 2H), 7,40 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,13 (с, 2H), 6,99-6,92 (м, 2H), 6,89-6,82 (м, 1H), 5,46-5,42 (м, 1H), 5,34-5,30 (м, 1H), 4,57-4,48 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,97 (д, J=9,6 Гц, 2H), 3,49-3,43 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,28 (с, 2H), 2,89-2,81 (м, 2H),

		2,48 (с, 6H), 2,19 (с, 4H), 1,78-1,70 (м, 3H).
--	--	--

Пример 55: Синтез соединения 58

[00590] К смеси **Промежуточного соединения 8** (40 мг, 89,40 мкмоль), **промежуточного соединения 40** (46,98 мг, 134,10 мкмоль), ЭДКИ (34,28 мг, 178,80 мкмоль), ГОБТ (18,12 мг, 134,10 мкмоль) и ДХМ (1,5 мл) добавляют ТЭА (27,14 мг, 268,19 мкмоль) при 25°C. Смесь перемешивают в течение ночи. Полученную смесь разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и затем фильтруют. Неочищенный продукт дополнительно очищают преп-ВЭЖХ (Waters2545, колонка: Gemini-C18 150×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% МК), MeCN от 25% до 40%) с получением **Соединения 58** (15,5 мг, 22%).
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,47 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,13 (д, J=13,2 Гц, 2H), 7,75 (с, 2H), 7,70-7,45 (м, 5H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,90 (с, 2H), 4,39 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,54 (с, 3H); МС: m/z=779,5 (M+1).

Пример 56: Синтез соединения 59



Стадия 1: 59-1

[00591] К суспензии гидрида натрия (840 мг, 21 ммоль, 60% в минеральном масле) в сухом ДМФ (30 мл) добавляют **Промежуточное соединение 34** (3,7 г, 0,014 моль). Раствор перемешивают при 20°C в течение 10 мин. Затем 1,3-дифтор-2-нитробензол (2,16 г, 0,014 моль) добавляют в реакционную смесь, и реакцию нагревают при 100°C в течение 2 ч. Реакцию гасят 50 мл насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют этилацетатом (80 мл x 3). Органическую фазу промывают водой (30 мл x 3) и насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **59-1** (5,56 г, неочищенный). МС: $m/z=413$ ($M+1$).

Стадия 2: 59-2

[00592] К раствору **59-1** (5,56 г, 0,013 моль) в ДМФ (30 мл) добавляют (4-метоксифенил)метанамин (1,85 г, 0,013 моль) и K_2CO_3 (9,88 г, 0,072 моль). Реакцию нагревают при 80°C в течение 1 ч. Реакцию разбавляют 50 мл этилацетата, промывают насыщенным раствором соли (30 мл x 3) и сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с получением **59-2** (3,2 г, 47% выход). МС: $m/z=530,1$ ($M+1$).

Стадия 3: 59-3

[00593] К раствору **59-2** (3,2 г, 0,006 моль) в ДХМ (20 мл) добавляют ТФК (10 мл). Реакцию перемешивают при 40°C в течение 2 ч. Реакцию разбавляют 20 мл воды и экстрагируют ДХМ (30 мл x 3). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-2/1) с получением **59-3** (2,16 г, 88% выход). МС: $m/z=410$ ($M+1$).

Стадия 4: 59-4

[00594] К раствору **59-3** (2,16 г, 0,005 моль) в MeOH (40 мл) и H_2O (10 мл) добавляют

восстановительный Fe (2,96 г, 0,052 моль) и NH_4Cl (5,34 г, 0,1 моль), реакцию нагревают при 80°C в течение 4 ч. Реакцию фильтруют, концентрируют и разбавляют 30 мл воды. Водную фазу экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **59-4** (950 мг, неочищенный). МС: $m/z=380,2$ ($M+1$).

Стадия 5: 59-5

[00595] К раствору **59-4** (950 мг, 2,5 ммоль) в AcOH (10 мл) и H_2O (5 мл) добавляют NaNO_2 (276 мг, 4 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Реакцию концентрируют, разбавляют 10 мл воды, водную фазу экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3). Затем органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле ($\text{ДХМ/MeOH}=100/1-40/1$) с получением **59-5** (422 мг, 43% выход). МС: $m/z=391,2$ ($M+1$).

Стадия 6: 59-6

[00596] К раствору **59-5** (422 мг, 1,08 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляют $(\text{Boc})_2\text{O}$ (306 мг, 1,41 ммоль), NaOH (43 мг, 1,08 ммоль) и ДМАП (2 мг, 16,37 мкмоль). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасят водой (5 мл) и смесь затем экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3). Органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **59-6** (500 мг, 94% выход). МС: $m/z=391,2$ ($M+1-100$).

Стадия 7: 59-7

[00597] К раствору **59-6** (500 мг, 1,02 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют NaOH (122 мг, 3,06 ммоль). Реакцию нагревают при 60°C в течение 2 ч. Реакцию концентрируют, разбавляют 5 мл воды, водную фазу промывают этилацетатом (3 мл x 3) и затем доводят до $\text{pH} \sim 6$ с HCl (1 М). Смесь экстрагируют этилацетатом (5 мл x 3) и органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением **59-7** (200 мг, 54% выход). МС: $m/z=363,2$ ($M+1$).

Стадия 8: 59-8

[00598] К раствору **59-7** (200 мг, 551,91 мкмоль) в воде (2 мл) и диоксане (8 мл) добавляют $(\text{Boc})_2\text{O}$ (180,68 мг, 827,86 мкмоль), NaOH (22,08 мг, 551,91 мкмоль) и ДМАП (2 мг, 16,37 мкмоль). Реакцию перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакцию концентрируют, разбавляют 5 мл воды, водную фазу экстрагируют этилацетатом (5 мл x 3). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают преп-ТСХ ($\text{ДХМ/MeOH}=20/1$) с получением **59-8** (48,7 мг, 19% выход). МС: $m/z=485,0$ ($M+23$).

Стадия 9: 59-9

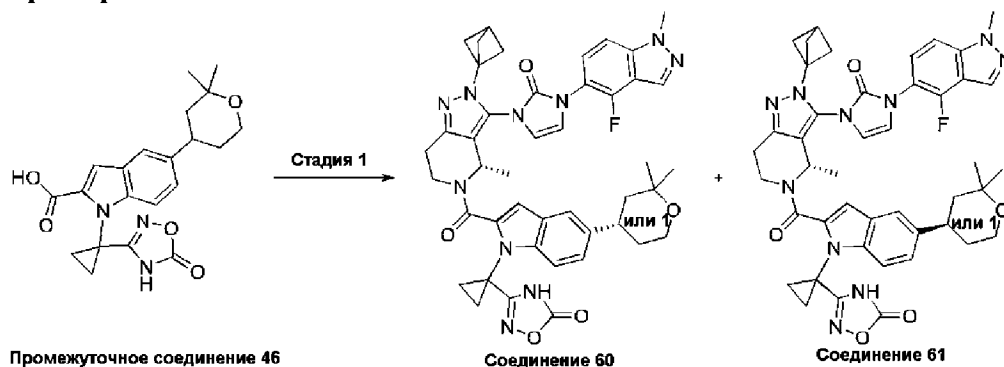
[00599] К раствору **59-8** (48,7 мг, 0,11 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют **Промежуточное соединение 4** (50 мг, 0,11 ммоль) и ГАТУ (63 мг, 0,17 ммоль). Раствор перемешивают в течение 5 мин, затем ДИЭА (204 мг, 2,2 ммоль) вводят в раствор. Реакцию перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакцию разбавляют 50 мл этилацетата и промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 3), сушат над сульфатом натрия и

концентрируют с получением **59-9** (65 мг, неочищенный). МС: $m/z=820,2$, ($M+1-100$).

Стадия 10: Соединение 59

[00600] К раствору **59-9** (65 мг, 70,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка, который очищают преп-ВЭЖХ (Хроматографические колонки: ACQUITY VEN C18, 50x2,1 мм, 1,7 м. Подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,05% FA) Градиент: 5%-95%) с получением **Соединения 59** (8 мг, 9% выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,18 (с, 1H), 7,84-7,83 (м, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,55 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,43-7,14 (м, 5H), 6,72-6,70 (м, 3H), 4,14-4,04 (м, 5H), 3,67-3,56 (м, 3H), 3,52-3,49 (м, 1H), 2,93-2,91 (м, 3H), 2,31 (с, 6H), 1,88-1,86 (м, 4H). МС: $m/z=820,2$ ($M+1$).

Пример 57: Синтез соединений 60 и 61



[00601] К раствору **Промежуточного соединения 46** (100 мг, 251,62 мкмоль) в ДМФ (3 мл) добавляют ДИЭА (260,16 мг, 2,01 ммоль), гексафторфосфат *N, N, N', N'*-тетраметил-1-(3-оксидо-2,3-дигидротриазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ий-1-ил)метандиамин (192,36 мг, 503,24 мкмоль) и **Промежуточное соединение 16** (118,25 мг, 251,62 мкмоль). Полученный раствор перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Смесь разбавляют водой (5 мл), и водный слой экстрагируют этилацетатом (5 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают преп-ВЭЖХ (хроматографическая колонка: Gemini-C18 150 x 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1% ТФК); градиент: 60-70%) с получением смеси диастереомеров. Смесь дополнительно разделяют СЖХ с получением двух желаемых изомеров. Изомеры отдельно дополнительно очищают преп-ВЭЖХ (хроматографическая колонка: Gemini-C18 150 x 21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: MeCN-H₂O (0,1%ТФК); градиент: 50-70%) с получением:

Соединение 60 (SFC хроматографическая колонка: chiralpak-OD (4,6 мм x 250 мм), подвижная фаза: 70% CO₂-30% MeOH (0,2% NH₃H₂O); Поток: 2,5 мл/мин; время удержания: 16,28 мин, 30,0 мг, 14,67% выход); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,10 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,80-7,38 (м, 4H), 7,37-6,91 (м, 3H), 6,91-6,59 (м, 1H), 5,78-5,28 (м, 1H), 5,18-4,56 (м, 1H), 4,51-4,21 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,59-3,34 (м, 1H), 3,13-2,64 (м, 3H), 2,63-2,55 (м, 1H), 2,18 (с, 6H), 1,98-1,40 (м, 8H), 1,34-1,23 (м, 5H), 1,19 (с, 3H); МС: $m/z=812,6$ ($M+1$).

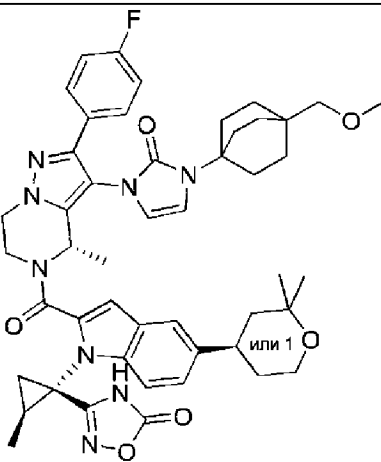
Соединение 61 (СЖХ хроматографическая колонка: chiralpak-OD (4,6 мм x 250 мм);

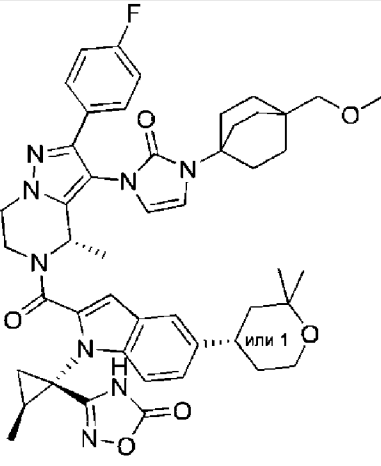
подвижная фаза: 70% CO₂-30% MeOH (0,2% NH₃H₂O); Поток: 2,5 мл/мин, время удержания: 20,43 мин, 30,0 мг, 14,67% выход); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,11 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,82-7,37 (м, 4H), 7,32-6,89 (м, 3H), 6,89-6,56 (м, 1H), 5,77-5,31 (м, 1H), 5,20-4,50 (м, 1H), 4,50-4,19 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,72 (д, J=8,1 Гц, 2H), 3,57-3,34 (м, 1H), 3,12-2,63 (м, 3H), 2,59 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,18 (с, 6H), 1,91-1,42 (м, 8H), 1,34-1,22 (м, 5H), 1,19 (с, 3H); МС: m/z=812,6 (M+1).

Пример 58: Синтез соединений 62 и 63

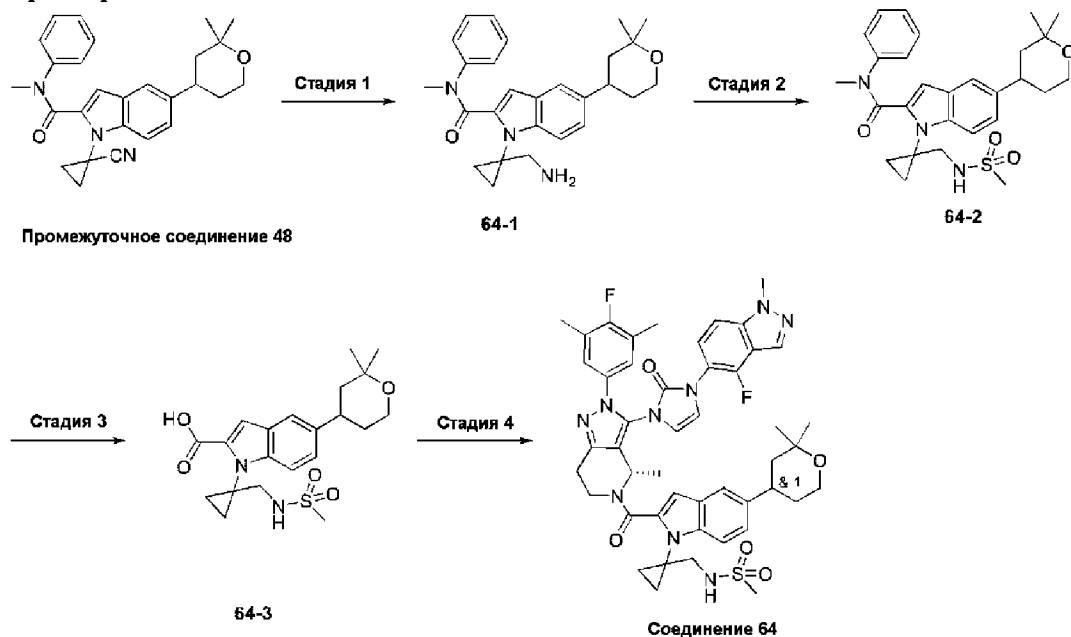
[00602] Соединения в таблице 16 получают по методике **Соединения 60 и Соединения 61**.

Таблица 16

Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
Соединение 62 (из Промежуточного соединения 25-P1 и 49)		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,52 (с, 3H), 7,52-7,51 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-7,08 (м, 2H), 6,91-6,32 (м, 2H), 5,82 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,28-5,26 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,35-4,33 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 1H), 3,24-3,07 (м, 3H), 2,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,21-2,19 (м, 1H), 2,07-2,04 (м, 5H), 1,78-1,54 (м, 8H), 1,38-1,29 (м, 16H), 0,92 (т, J=6,0 Гц, 2H). Условия хирального разделения: Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д. 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ OH)=70/30; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C (время удержания, 5,809 мин)

Соединение 63 (из Промежуточного соединения 25-P1 и 49)		¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,49 (с, 4H), 7,52-7,48 (м, 2H), 7,26 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,89-6,81 (м, 1H), 6,54-6,27 (м, 2H), 5,78 (с, 1H), 5,50 (с, 1H), 4,40-4,29 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,91-3,79 (м, 3H), 3,13-2,92 (м, 4H), 2,33 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,22-2,14 (м, 3H), 2,04-2,01(м, 2H), 1,76-1,52 (м, 10H), 1,36-1,26 (м, 12H), 0,89 (т, $J=6,4$ Гц, 2H). Условия хирального разделения: Колонка: Daicel CHIRALPAK OD-H 250 мм x 20 мм В.Д. 5 мкм; Подвижная фаза: CO₂/MeOH (0,2% NH₄OH)=70/30; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C (время удержания, 3,274 мин).
---	---	--

Пример 59: Синтез соединения 64



Стадия 1: 64-1

[00603] К раствору Промежуточного соединения 48 (300,0 мг, 0,70 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют никель Ренея (20,0 мг). Полученную смесь перемешивают при 35°C в

течение 5 ч в атмосфере H_2 . Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА= 1/1 - ДХМ/МеОН=10/1) с получением **64-1** (200,0 мг, 66,04%). МС: $m/z=432,3$ ($M+1$).

Стадия 2: 64-2

[00604] К раствору **64-1** (200,0 мг, 0,46 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляют MsCl (106,12 мг, 0,93 ммоль) и ДИЭА (119,79 мг, 0,93 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч, смесь выливают в ледяную воду (50 мл) и экстрагируют ДХМ (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **64-2** (210,0 мг, 88,91%). МС: $m/z=510,2$ ($M+1$).

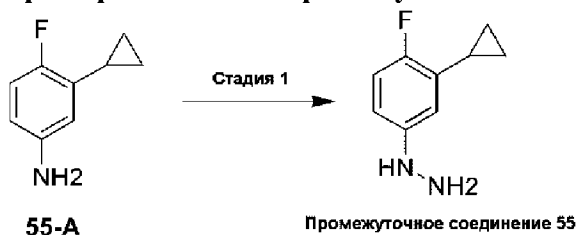
Стадия 3: 64-3

[00605] К раствору **64-2** (210,0 мг, 0,41 ммоль) в 2-метоксиэтаноле (5 мл), H_2O (1 мл) добавляют KOH (462,39 мг, 8,24 ммоль). Полученную смесь нагревают вплоть до 100°C и перемешивают в течение 60 ч. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой (20 мл) и доводят до $\text{pH} \sim 3$ с HCl (концентрированной). Водную смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=2/1 - ДХМ/МеОН=10/1) с получением **64-3** (160,0 мг, 92,34%). МС: $m/z=421,2$ ($M+1$).

Стадия 4: Соединение 64

[00606] К раствору **64-3** (160,0 мг, 0,38 ммоль), **Промежуточного соединения 3** (240,15 мг, 0,46 ммоль, соль HCl) в пиридине (10 мл) добавляют ЭДКИ (146,10 мг, 0,76 ммоль). После перемешивания при 25°C в течение 16 ч, растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют водой (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают преп-ВЭЖХ (0,1% МК) с получением **Соединения 64** (120,0 мг, 35,36%). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,31 (с, 1H), 7,67-7,63 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 3H), 7,08-7,07 (м, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 4,12-4,08 (м, 3H), 3,73-3,66 (м, 3H), 3,53-3,40 (м, 1H), 3,06-3,03 (м, 2H), 2,44-2,43 (м, 3H), 2,26-2,22 (м, 6H), 1,69-1,50 (м, 5H), 1,41-1,40 (м, 2H), 1,28 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,09-1,03 (м, 2H); МС: $m/z=892,4$ ($M+1$).

Пример 60: Синтез промежуточного соединения 55

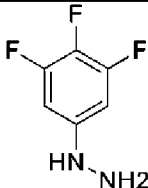


[00607] К смеси **55-A** (900 мг, 5,95 ммоль) в HCl (концентрированная, 30 мл)

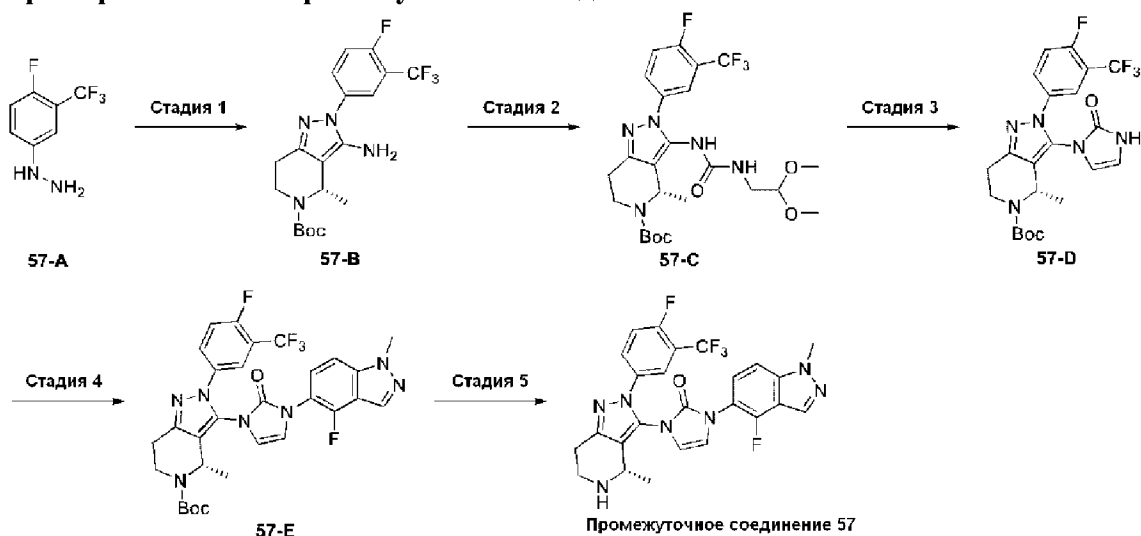
добавляют NaNO_2 (492,89 мг, 7,14 ммоль) в воде (60 мл) при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь перемешивают в течение 1 ч при 0°C . Затем, к смеси добавляют SnCl_2 (3,39 г, 17,86 ммоль) в HCl (концентрированная, 50 мл) при 0°C в течение 1 ч. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 ч при 0°C и гасят водой (150 мл) при 0°C . Реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным NaOH до $\text{pH} \sim 8$ и туда добавляют этилацетат (200 мл). Затем смесь фильтруют, и органический слой промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **Промежуточного соединения 55** (500 мг, неочищенный).

[00608] Соединение в таблице 17 получают по методике **Промежуточного соединения 55**.

Таблица 17

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 56		МС: $m/z=163,1$ ($M+1$).

Пример 61: Синтез промежуточного соединения 57



Стадия 1: 57-B

[00609] К смеси **Промежуточного соединения 2** (700 мг, 2,94 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляют **57-A** (812,88 мг, 3,53 ммоль, соль HCl) и H_2O (264,62 мг, 14,69 ммоль) при 25°C . Реакционный раствор перемешивают в течение 2 ч при 80°C . Смесь концентрируют с получением остатка, туда добавляют H_2O (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (60 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле ($\text{ПЭ/ЭА}=2/1$) с получением **57-B** (750 мг, 1,81 ммоль, 61,61% выход). МС: $m/z=163,1$ ($M+1$).

Стадия 2: 57-C

[00610] К смеси **57-B** (750 мг, 1,81 ммоль) и ДИЭА (1,17 г, 9,05 ммоль, 1,58 мл) в

ТГФ (16 мл) добавляют фенилхлорформиат (368,37 мг, 2,35 ммоль, 294,70 мкл) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 ч при 25°C. Затем, 2,2-диметоксиэтанамина (761,12 мг, 7,24 ммоль, 788,73 мкл) добавляют к реакционной смеси при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 1 ч при 25°C. Раствор концентрируют на роторном испарителе с получением **57-С** (950 мг, неочищенный). МС: $m/z=546,3$ ($M+1$).

Стадия 3: 57-D

[00611] К смеси **57-С** (950 мг) в ТГФ (15 мл) добавляют CF_3SO_3H (214,46 мг, 2,61 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 60°C. Затем, $(\text{Вос})_2\text{О}$ (570,09 мг, 2,61 ммоль) и ТЭА (528,65 мг, 5,22 ммоль, 728,17 мкл) добавляют при 25°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 25°C. Смесь концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **57-D** (500 мг, 1,04 ммоль, 59,64% выход). МС: $m/z=482,2$ ($M+1$).

Стадия 4: 57-E

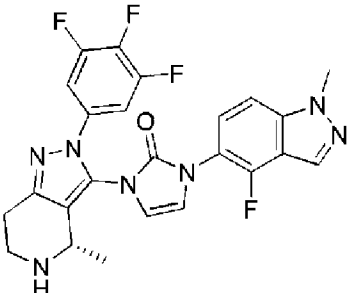
[00612] К смеси **57-E** (500 мг, 1,04 ммоль), **Промежуточного соединения 1** (309,24 мг, 1,35 ммоль) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (73,86 мг, 519,27 мкмоль, 81,89 мкл) в NMP (6 мл) добавляют K_2CO_3 (430,60 мг, 3,12 ммоль) и CuI (98,90 мг, 519,27 мкмоль) при 25°C. Затем O_2 продувают барботированием N_2 в реакционный раствор, реакционную смесь перемешивают в течение 2,5 ч при 135°C. Смесь гасят H_2O (50 мл) и экстрагируют этилацетатом (50 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (40 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **57-E** (380 мг, 603,58 мкмоль, 58,12% выход). МС: $m/z=630,3$ ($M+1$).

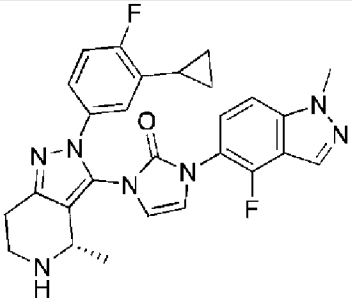
Стадия 5: Промежуточное соединение 57

[00613] К раствору **57-E** (0,13 г, 206,49 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляют HCl (4 M в MeOH, 1,03 мл) и смесь перемешивают при 25°C в течение 6 ч. Реакцию концентрируют до **Промежуточного соединения 57** (0,11 г, 194,37 мкмоль, 94,13% выход, соль HCl). МС: $m/z=530,1$ ($M+1$).

[00614] Соединения в таблице 18 получают по методике **Промежуточного соединения 57**.

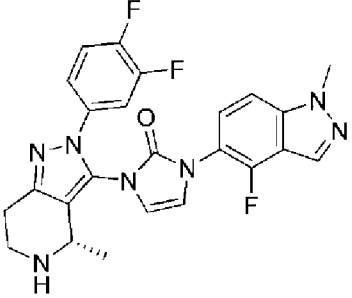
Таблица 18

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 58		МС: $m/z=498,0$ ($M+1$).

Промежуточное соединение 59		МС: m/z=502,2 (M+1).
--	---	----------------------

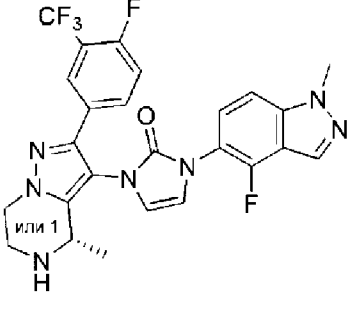
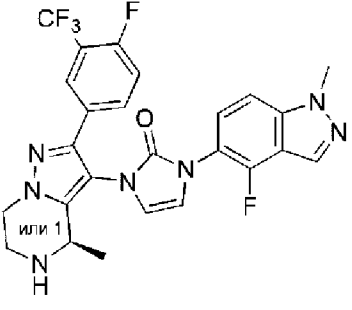
[00615] Соединение в таблице 19 получают по методике **Промежуточного соединения 11**.

Таблица 19

Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 60		МС: m/z=480,1 (M+1).

[00616] Соединения в таблице 20 получают по методике Промежуточного соединения 19-P1 и Промежуточного соединения 19-P2.

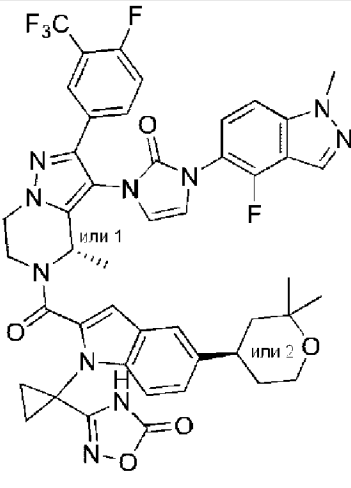
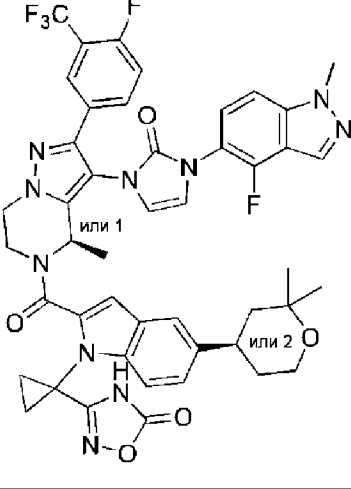
Таблица 20

Название	Структура	Условия хирального разделения:
Промежуточное соединение 61-P1		Колонка: Daicel CHIRALPAK OZ-H 250 мм x 20 мм В.Д. 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₄ .ОН)=80/20; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C.
Промежуточное соединение 61-P2		

[00617] Соединения в таблице 21 получают по методике **Соединения 24**.

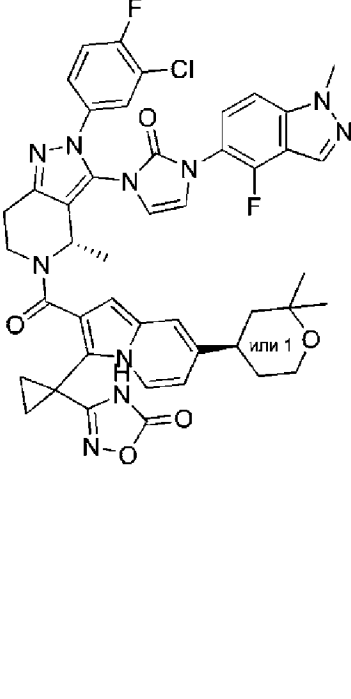
Таблица 21

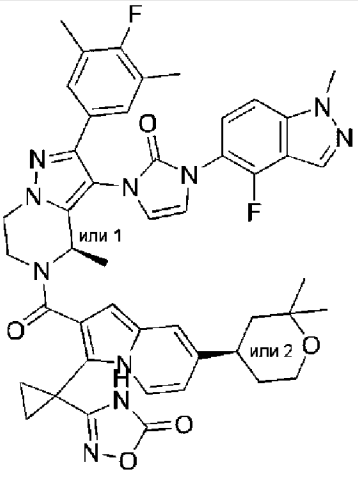
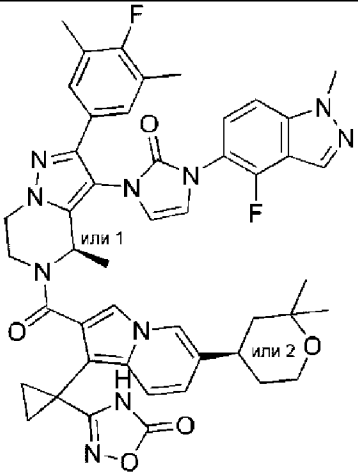
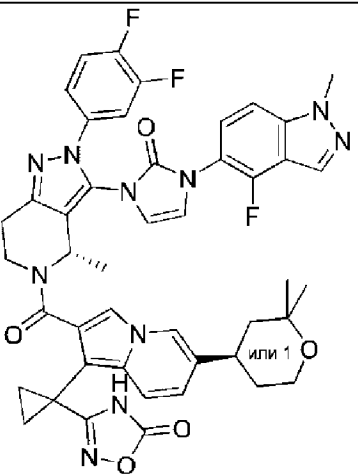
Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
----------	-----------	---------------------------------------

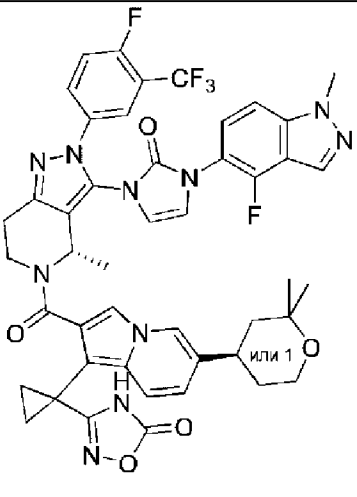
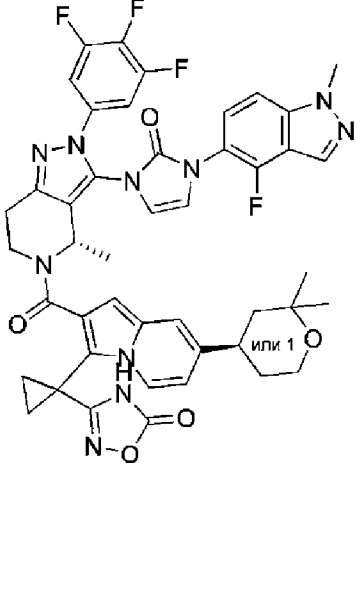
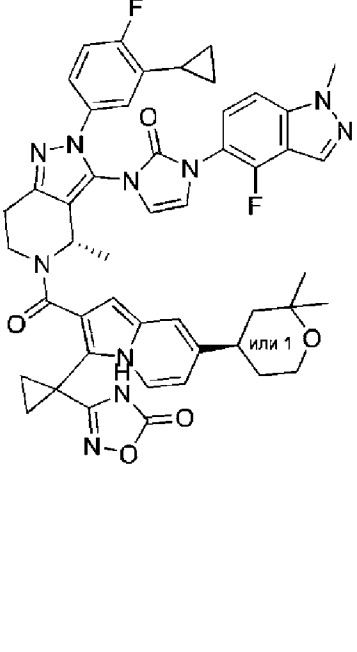
Соединение 65 (из Промежуточного соединения 61-P1 и 46-P2)		МС: $m/z=909,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 2H), 7,22 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,73-3,71 (м, 4H), 3,04 (с, 1H), 2,07-1,34 (м, 11H), 1,33-1,13 (м, 6H).
Соединение 66 (из Промежуточного соединения 61-P2 и 46-P2)		МС: $m/z=909,3$, ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,66-7,64 (м, 2H), 7,50-7,48 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,93-6,89 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,37 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 3,72 (д, $J=7,6$ Гц, 4H), 3,04 (с, 1H), 2,03-1,38 (м, 11H), 1,31-1,13 (м, 6H).

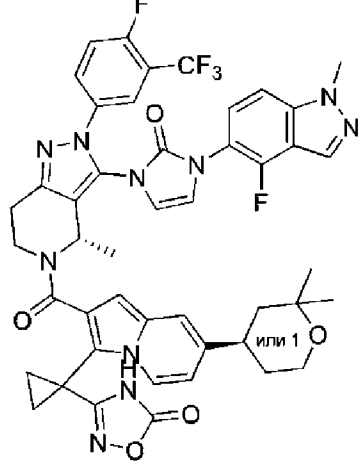
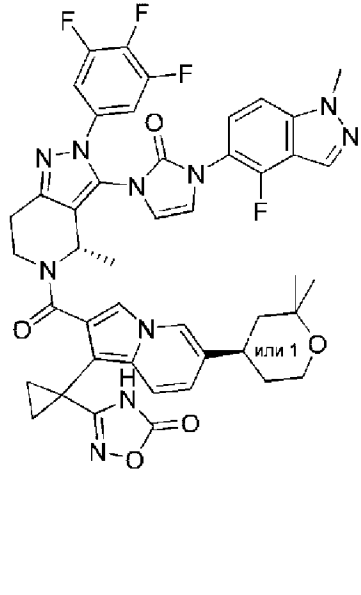
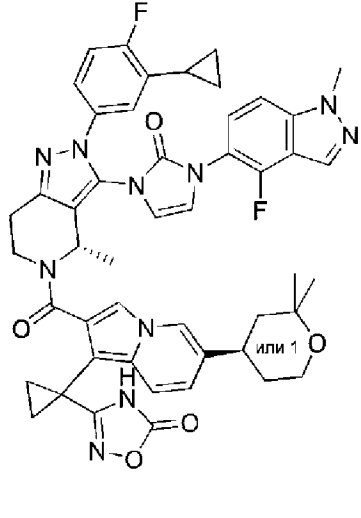
[00618] Соединения в таблице 22 получают по методике **Соединения 2**.

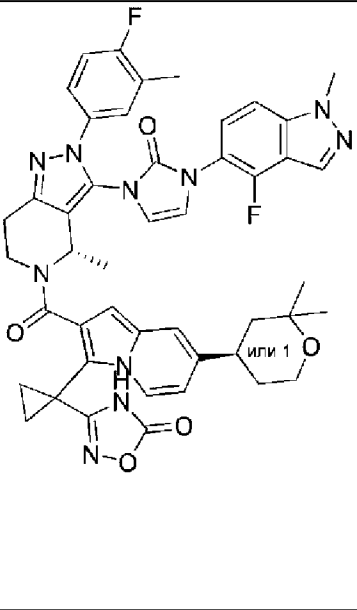
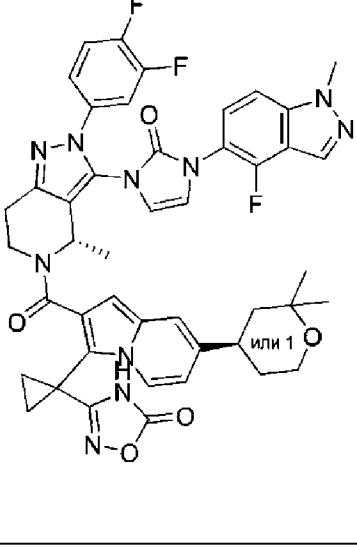
Таблица 22

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Соединение 67 (из Промежуточного соединения 14 и 31-P2)		МС: $m/z=875,1$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,0 (с, 1H), 8,30-8,23 (м, 1H), 8,16-8,14 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 1H), 7,13-6,95 (м, 2H), 6,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,68-5,67 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 4H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,43-3,38 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,71-2,67 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 4H), 1,50-1,44 (м, 4H), 1,33 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,26-1,24 (м, 3H), 1,19-1,16 (м, 3H).

Соединение 68 (из Промежуточного соединения 19-P1 и 31-P2)		МС: $m/z=869,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,16 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 3H), 7,06 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,72 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,17-4,12 (м, 5H), 3,72-3,70 (м, 4H), 2,97-2,90 (м, 2H), 2,23 (с, 5H), 1,67-1,19 (м, 17H).
Соединение 69 (из Промежуточного соединения 19-P1 и 28-P2)		МС: $m/z=869,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,84 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,46 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,06 (с, 1H), 6,86 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,21 (с, 2H), 4,12 (с, 3H), 3,71 (с, 4H), 2,90 (с, 1H), 2,23 (с, 6H), 1,69 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,60-1,34 (м, 7H), 1,26-1,18 (м, 8H).
Соединение 70 (из Промежуточного соединения 60 и 28-P2)		МС: $m/z=859,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,89 (с, 1H), 8,30-8,12 (м, 2H), 7,69-7,28 (м, 7H), 7,12-7,04 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,01-4,79 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,72-3,70 (м, 2H), 2,90-2,59 (м, 4H), 1,71-1,19 (м, 17H).

Соединение 71 (из Промежуточного соединения 57 и 28-P2)		МС: $m/z=909,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,94 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,90-7,61 (м, 4H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,27-6,91 (м, 2H), 6,85 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 4,90 (д, $J=74,8$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 3,26-3,08 (м, 1H), 2,98-2,69 (м, 3H), 1,98-0,82 (м, 17H).
Соединение 72 (из Промежуточного соединения 58 и 31-P2)		МС: $m/z=877,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,0 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 7,42-7,30 (м, 3H), 7,17 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,71 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,99-4,82 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 4H), 3,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,93-2,66 (м, 4H), 1,67-1,17 (м, 17H).
Соединение 73 (из Промежуточного соединения 59 и 31-P2)		МС: $m/z=881,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 8,10 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 7,03-6,76 (м, 3H), 6,69 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 5,65-5,62 (м, 1H), 4,09-4,07 (м, 3H), 3,71 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 2,93 (с, 1H), 2,67-2,65 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 2H), 1,73-1,48 (м, 6H), 1,34-1,17 (м, 12H), 1,01-0,98 (м, 2H), 0,67-0,63 (м, 2H).

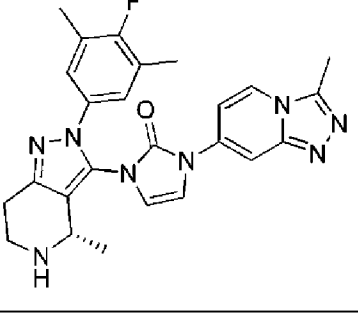
Соединение 74 (из Промежуточного соединения 57 и 31-P2)		МС: $m/z=909$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,29 (с, 1H), 8,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,89-7,61 (м, 5H), 7,43 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,15 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,74-5,64 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,68-3,57 (м, 6H), 2,93 (м, 1H), 1,45-1,09 (м, 17H).
Соединение 75 (из Промежуточного соединения 58 и 28-P2)		МС: $m/z=877,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (д, $J=23,6$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=19,6$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 7,43-7,51 (м, 3H), 7,30 (д, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,03-6,92 (м, 1H), 6,91-6,83 (м, 1H), 6,76 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,26 (с, 1H), 4,11 (д, $J=8,8$ Гц, 3H), 3,82-3,87 (м, 2H), 2,80-3,12 (м, 4H), 1,57-1,77 (м, 4H), 1,48-1,10 (м, 13H).
Соединение 76 (из Промежуточного соединения 59 и 28-P2)		МС: $m/z=881,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,98-6,85 (м, 3H), 5,66 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (с, 2H), 2,90 (с, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,08 (с, 1H), 1,69 (с, 2H), 1,54-1,44 (м, 4H), 1,33-1,18 (м, 13H), 0,99 (с, 2H), 0,64 (с, 2H).

Соединение 77 (из Промежуточного соединения 15 и 31-P2)		МС: $m/z=855,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (ш, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,15 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48-7,21 (м, 5H), 7,08 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 5,68-5,66 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,45-3,30 (м, 2H), 3,00-2,85 (м, 2H), 2,71-2,69 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 1,80-1,11 (м, 17H).
Соединение 78 (из Промежуточного соединения 60 и 31-P2)		МС: $m/z=859,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,26 (с, 1H), 8,12-8,11 (м, 1H), 7,64-7,47 (м, 4H), 7,28-7,03 (м, 4H), 6,70 (д, $J=6,8$, 1H), 6,40 (с, 1H), 5,67-5,66 (м, 1H), 4,10-4,06 (м, 4H), 3,71-3,69 (м, 2H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,68 (с, 2H), 1,74-1,43 (м, 8H), 1,32 (д, $J=6,4$, 3H), 1,25-1,22 (м, 3H), 1,18-1,16 (м, 3H).

Пример 62: Синтез промежуточного соединения 62

[00619] Промежуточное соединение 62 в таблице 23 получают по методике Промежуточного соединения 3.

Таблица 23

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 62		МС: $m/z=473,1$ ($M+1$).

Пример 63: Синтез промежуточного соединения 63

[00620] Промежуточное соединение 63 в таблице 24 получают по методике Промежуточного соединения 55.

Таблица 24

Название	Структура	Данные ^1H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 63		МС: $m/z=211,1$ ($M+1$).

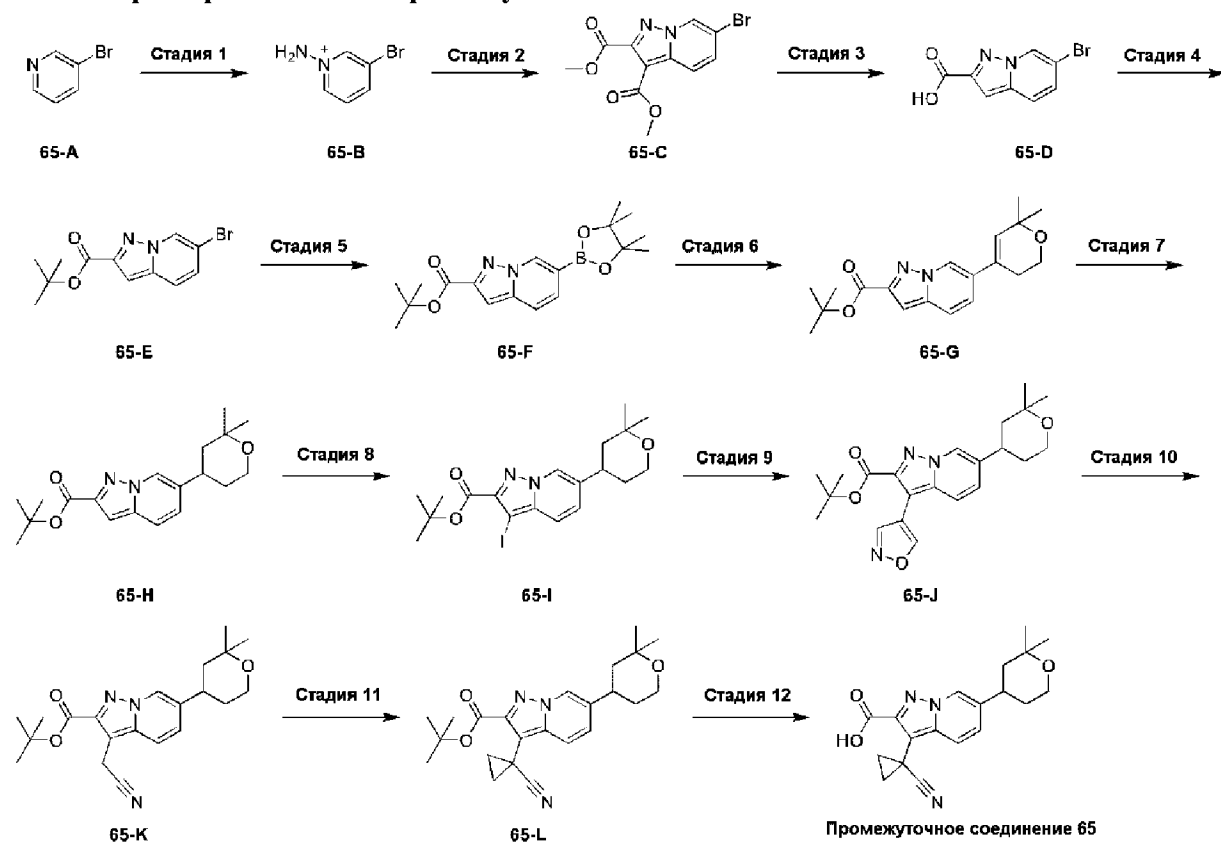
Пример 64: Синтез промежуточного соединения 64

[00621] Промежуточное соединение 64 в таблице 25 получают по методике Промежуточного соединения 57.

Таблица 25

Название	Структура	^1H ЯМР и/или ЖХ/МС data
Промежуточное соединение 64		МС: $m/z=546,1$ ($M+1$).

Пример 65: Синтез промежуточного соединения 65



Стадия 1: 65-B

[00622] К раствору гидросиламин-О-сульфоновой кислоты (107,37 г, 949,39 ммоль) в 300 мл холодной воды добавляют **65-A** (100 г, 632,93 ммоль, 61,73 мл) при 25°C. Смесь

нагревают при 90°C в течение 40 минут, после охлаждения до комнатной температуры, добавляют карбонат калия (138 г), затем воду удаляют выпариванием в вакууме. Остаток обрабатывают 300 мл этанола и нерастворимый осадок удаляют фильтрацией. Фильтрат обрабатывают 140 мл 57% йодистоводородной кислоты и хранят при -20°C. Твердое вещество затем собирают фильтрацией с получением **65-B** (40 г, 132,48 ммоль, 20,9% выход, соль HI), которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2: **65-C**

[00623] К свежеприготовленному раствору **65-B** (40 г, 132,48 ммоль, соль HI) в ДМФ (300 мл) добавляют диметил бут-2-индиоат (65,33 г, 459,72 ммоль) и K₂CO₃ (63,54 г, 459,72 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/10-1/3) с получением **65-C** (20 г, 63,88 ммоль, 27,8% выход).

Стадия 3: **65-D**

[00624] Смесь **65-C** (20 г, 63,88 ммоль) в конц. H₂SO₄ (50 мл) и воды (50 мл) перемешивают в течение 3 ч при 100°C. После охлаждения до 0°C, pH 8 получают добавлением водного раствора 8 М гидроксида натрия. Затем, добавляют 6 М хлористоводородную кислоту до pH=3, смесь экстрагируют ДХМ (100 мл x 3), объединенные органические фазы сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Осадок собирают фильтрацией, промывают МТБЭ с получением **65-D** (12 г, 49,78 ммоль, 77,9% выход).

Стадия 4: **65-E**

[00625] К смеси **65-D** (2 г, 8,30 ммоль) в ТГФ (30 мл) и ДХМ (30 мл) добавляют оксалилдихлорид (1,58 г, 12,45 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂ в течение 0,5 ч, затем добавляют ДМФ (64 мкл) и перемешивают в течение 1 ч, затем добавляют *трет*-BuONa (7,97 г, 82,97 ммоль). Реакционный раствор перемешивают в течение 1,5 ч при 25°C. Затем, добавляют воду (20 мл), и раствор концентрируют на роторном испарителе. Добавляют этилацетат (80 мл), и органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-1/2) с получением **65-E** (1,6 г, 5,38 ммоль, 64,9% выход).

Стадия 5: **65-F**

[00626] К смеси **65-E** (1,6 г, 5,38 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,37 г, 5,38 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляют KOAc (1,59 г, 16,15 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (393,99 мг, 538,45 мкмоль) при 30°C в атмосфере N₂. Реакцию перемешивают в течение 2 ч при 100°C. Затем, смесь фильтруют и концентрируют с получением **65-F** (1,85 г, неочищенный), который применяют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС: m/z=345,3 (M+1).

Стадия 6: **65-G**

[00627] К смеси Промежуточного соединения **26** (2,34 г, 9,01 ммоль), **65-F** (1,55 г, неочищенный) в воде (2 мл) и диоксана (10 мл) добавляют Pd(dppf)Cl₂ (3,29 г, 4,50 ммоль) и K₂CO₃ (622,34 мг, 4,50 ммоль) при 30°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2

ч при 100°C. Смесь фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ПЭ=10/1-3/1) с получением **65-G** (1,3 г, 3,96 ммоль, 87,9% выход). МС: $m/z=329,2$ (M+1).

Стадия 7: 65-H

[00628] К смеси **65-G** (1,3 г, 3,96 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют Pd/C (130 мг) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 4 ч при 25°C в атмосфере H₂. Затем, смесь фильтруют и концентрируют с получением **65-H** (1,32 г, неочищенный), который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. МС: $m/z=331,2$ (M+1).

Стадия 8: 65-I

[00629] К смеси **65-H** (1,3 г, неочищенный), NaHCO₃ (661,03 мг, 7,87 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляют NIS (1,06 г, 4,72 ммоль) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 ч при 0°C. Затем, раствор концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-3/1) с получением **65-I** (1,7 г, 3,73 ммоль, 94,7% выход).

Стадия 9: 65-J

[00630] В 30 мл микроволновую реакционную пробирку загружают **65-I** (1,55 г, 3,40 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (662,45 мг, 3,40 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (248,54 мг, 339,68 мкмоль) и KF (986,76 мг, 16,98 ммоль) в ДМСО (10 мл) и воде (1 мл). Затем O₂ продувают барботированием N₂ в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 90°C в течение 45 минут в микроволновом реакторе Biotage. Реакцию охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, разбавляют ЭА (50 мл) и органическую фазу промывают водой (30 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (0-100%, ЭА/ПЭ) с получением **65-J** (1 г, 2,52 ммоль, 74,1% выход).

Стадия 10: 65-K

[00631] В 30 мл микроволновую реакционную пробирку загружают **65-J** (1 г, 2,52 ммоль) и KF (1,46 г, 25,16 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (2 мл). Затем O₂ продувают барботированием N₂ в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 100°C в течение 45 минут в микроволновом реакторе Biotage. Реакцию охлаждают до комнатной температуры и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (0-100%, ЭА/ПЭ) с получением **65-K** (800 мг, 2,17 ммоль, 86,1% выход). МС: $m/z=314,2$ (M - 55).

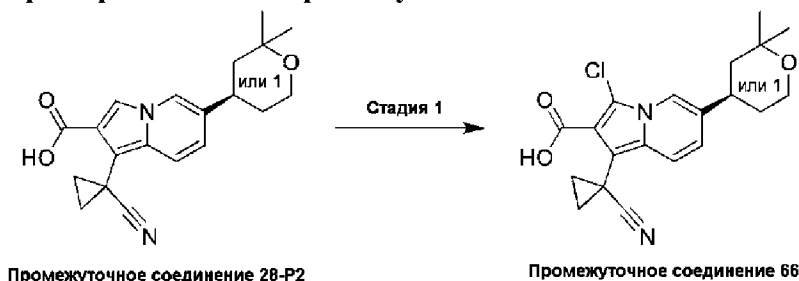
Стадия 11: 65-L

[00632] К смеси **65-K** (800 мг, 2,17 ммоль), 1,3,2-диоксатиолан 2,2-диоксид (290,63 мг, 2,38 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют LiHDMS (1 M, 10,82 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,5 ч при 0°C. Затем, добавляют насыщ. NH₄Cl (5 мл), и органическую фазу отделяют и концентрируют на ротаторном испарителе. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **65-L** (700 мг, 1,77 ммоль, 81,7% выход). МС: $m/z=340,2$ (M - 55).

Стадия 12: Промежуточное соединение 65

[00633] Смесь **65-L** (700 мг, 1,77 ммоль) в HCl/диоксане (4 М, 20 мл) перемешивают в течение 4 ч при 35°C. Смесь концентрируют и очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: XBridge@Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,2% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-95% В; GT: 16 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **Промежуточного соединения 65** (102 мг).

Пример 66: Синтез промежуточного соединения 66



[00634] К раствору **Промежуточного соединения 28-P2** (50 мг, 147,75 мкмоль) в MeCN (4 мл) добавляют NCS (30 мг, 221,63 мкмоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют ЭА (20 мл), промывают насыщенным раствором соли (10 мл x 2), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют и очищают на колонке с обращенной фазой (45% MeCN в H₂O (0,1% МК)) с получением **Промежуточного соединения 66** (25 мг, 45% выход). МС: m/z=373,1 (M+1).

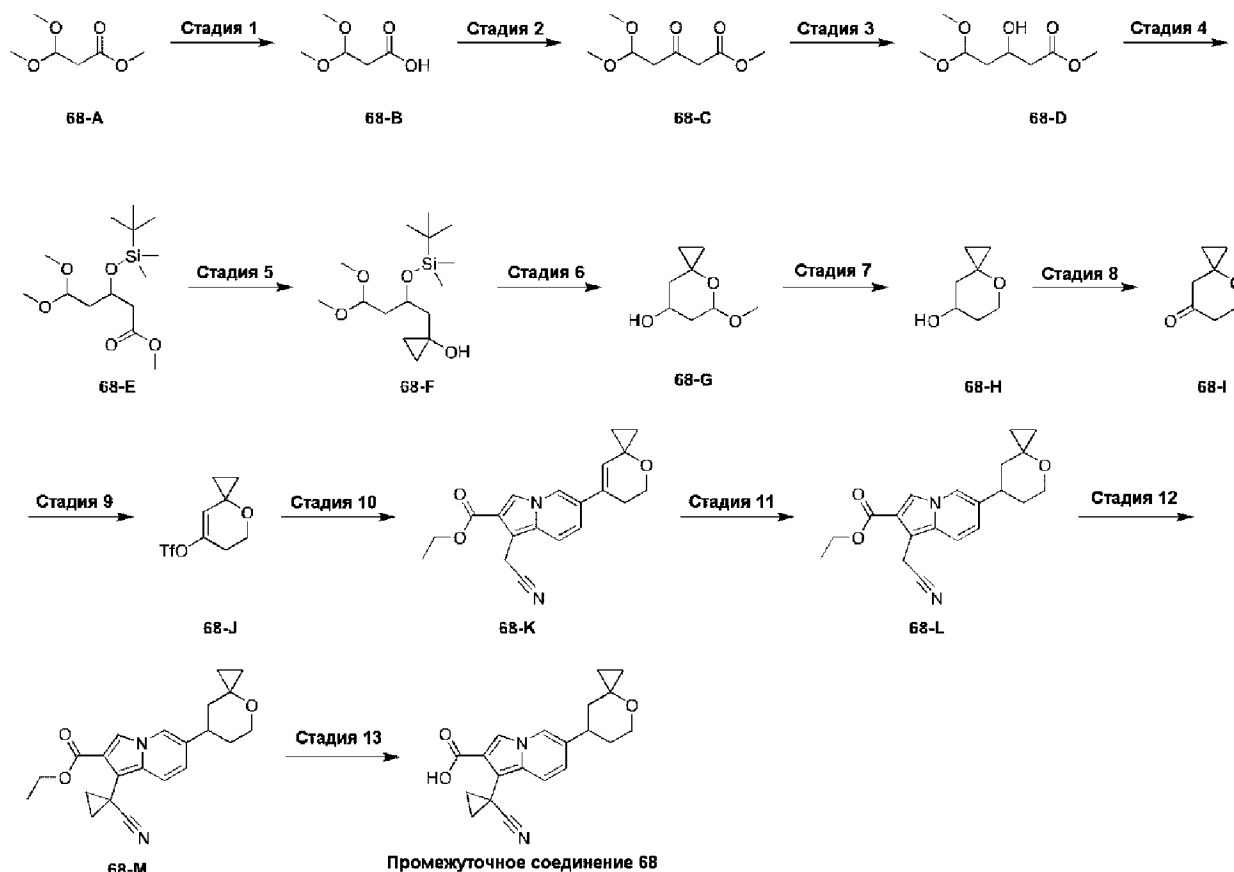
Пример 67: Синтез промежуточного соединения 67

[00635] **Промежуточное соединение 67** в таблице 26 получают по методике **Промежуточного соединения 66**.

Таблица 26

Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
Промежуточное соединение 67		МС: m/z=373,1 (M+1).

Пример 68: Синтез промежуточного соединения 68



Стадия 1: **68-B**

[00636] К раствору **68-A** (50 г, 337,48 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляют LiOH (водн.) (4 М, 168,74 мл), смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализуют лимонной кислотой, экстрагируют ДХМ (200 мл x 10). Объединенные органические слои промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением **68-B** (28,5 г, 62,96% выход).

Стадия 2: **68-C**

[00637] К раствору **68-B** (23 г, 171,48 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляют суспензию CDI (33,37 г, 205,77 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям. Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. В то же время, другую колбу с 3-метокси-3-оксопропаноатом калия (40,17 г, 257,21 ммоль) и MgCl₂ (17,96 г, 188,62 ммоль) в 200 мл ТГФ перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Раствор имидазолина затем переносят в последний раствор по каплям, и полученную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Смесь подкисляют 60 мл водной HCl (2М) и экстрагируют ЭА (300 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщ. водным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором соли, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением **68-C** (25 г, 76,7% выход).

Стадия 3: **68-D**

[00638] К раствору **68-C** (25 г, 131,45 ммоль) в MeOH (200 мл) медленно добавляют NaBH₄ (4,97 г, 131,45 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Смесь гасят водным HCl (1 М, 30 мл), затем 200 мл воды добавляют к смеси. Реакционную смесь экстрагируют ЭА (100 мл x 5), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с

получением **68-D** (14 г, 55,4% выход).

Стадия 4: 68-E

[00639] К раствору **68-D** (14 г, 72,84 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляют имидазол (9,92 г, 145,67 ммоль) и TBSCl (14,27 г, 94,69 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. The смесь добавляют в воду и экстрагируют ЭА (100 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (100 мл x 2), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-10%) с получением **68-E** (11 г, 49,3% выход).

Стадия 5: 68-F

[00640] К раствору **68-E** (11 г, 35,89 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют изопропоксид титана (2,04 г, 7,18 ммоль). Бромид этилмагния (1 М, 107,68 мл) затем добавляют по каплям через шприцевую помпу в течение более 1 ч при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Смесь гасят водной HCl (1 М, 30 мл), затем туда добавляют 200 мл воды. Реакционную смесь экстрагируют ЭА (100 мл x 5), объединенные органические слои сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-10%) с получением **68-F** (10,5 г, 96,1% выход).

Стадия 6: 68-G

[00641] К раствору **68-F** (10,5 г, 34,48 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляют моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (6,56 г, 34,48 ммоль). Смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Смесь добавляют в воду (100 мл) и концентрируют в вакууме для удаления MeOH. Остаток экстрагируют ДХМ (30 мл x 6), объединенные органические слои промывают водой (100 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением **68-G** (4,8 г, 88,0% выход).

Стадия 7: 68-H

[00642] К раствору **68-G** (4,8 г, 30,34 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляют бис(триметилсилил)трифторацетамид (5,86 г, 22,76 ммоль), который перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждают до -10°C. Добавляют триэтилсилан (14,11 г, 121,37 ммоль, 19,39 мл) затем диэтилэфират трифторида бора (10,77 г, 75,86 ммоль, 9,53 мл). Смесь затем медленно нагревают до 0°C и перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Смесь добавляют в воду (200 мл) и экстрагируют ДХМ (50 мл x 6). Объединенные органические слои промывают водой (200 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением **68-H** (3,8 г, 97,7% выход).

Стадия 8: 68-I

[00643] К раствору оксалилхлорида (4,89 г, 38,54 ммоль, 3,35 мл) в 30 мл ДХМ при -78°C добавляют ДМСО (5,79 г, 74,12 ммоль, 5,26 мл) в 10 мл ДХМ по каплям. Смесь перемешивают в течение 20 минут и **68-H** (3,8 г, 29,65 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляют по каплям. Смесь перемешивают при -78° C в течение 20 минут, затем добавляют ТЭА (15,0 г, 148,24 ммоль, 20,66 мл) и смесь медленно нагревают до 25°C в течение 30 минут. Смесь

выливают в воду (50 мл), экстрагируют ДХМ (50 мл х 6). Объединенные органические слои промывают водой (100 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=20/1-10/1) с получением **68-I** (2,0 г, 53,5% выход).

Стадия 9: 68-J

[00644] К раствору **68-I** (2,0 г, 15,85 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют LDA (2 М, 15,85 мл) по каплям при -78°C и перемешивают при этой температуре в течение 30 минут. Затем 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид (6,23 г, 17,44 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют к смеси по каплям (сохраняя температуру ниже -60°C). Смесь медленно нагревают до 25°C и перемешивают в течение 16 ч. Смесь выливают в воду (50 мл), экстрагируют ЭА (30 мл х 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением **68-J** (6,0 г, неочищенный), который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 10: 68-K

[00645] К раствору **27-F** (530 мг, 1,73 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (569,65 мг, 2,24 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (126,26 мг, 172,56 мкмоль) и K₂CO₃ (476,97 мг, 3,45 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 2 ч. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в диоксан (10 мл), туда добавляют **68-J** (877,64 мг), K₂CO₃ (476,97 мг, 3,45 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (126,26 мг, 172,56 мкмоль) и воду (4 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь добавляют в воду, экстрагируют ЭА (20 мл х 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-5/1) с получением **68-K** (300 мг, 51,7% выход). МС: m/z=337 (M+1).

Стадия 11: 68-L

[00646] К раствору **68-K** (300 мг, 891,84 мкмоль) в ЭА (5 мл) добавляют Pd/C (30 мг, 55% влажный, 10%). Смесь перемешивают при 25°C в течение 30 минут под атмосферой водорода. Смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением **68-L** (240 мг, 79,5% выход). МС: m/z=339,1 (M+1).

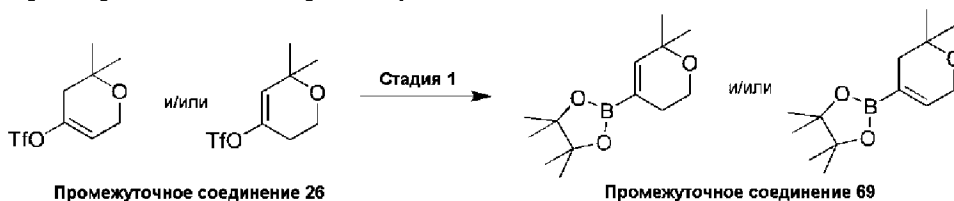
Стадия 12: 68-M

[00647] К раствору LiHMDS (1 М, 7,09 мл) в ТГФ (10 мл) добавляют смесь **68-L** (240 мг, 709,22 мкмоль) и 1,3,2-диоксатиолан 2,2-диоксид (264,08 мг, 2,13 ммоль) в ТГФ по каплям при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Смесь добавляют в воду, экстрагируют ЭА (5 мл х 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл х 2), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-5/1) с получением **68-M** (110 мг, 31,1% выход). МС: m/z=365,1 (M+1).

Стадия 13: Промежуточное соединение 68

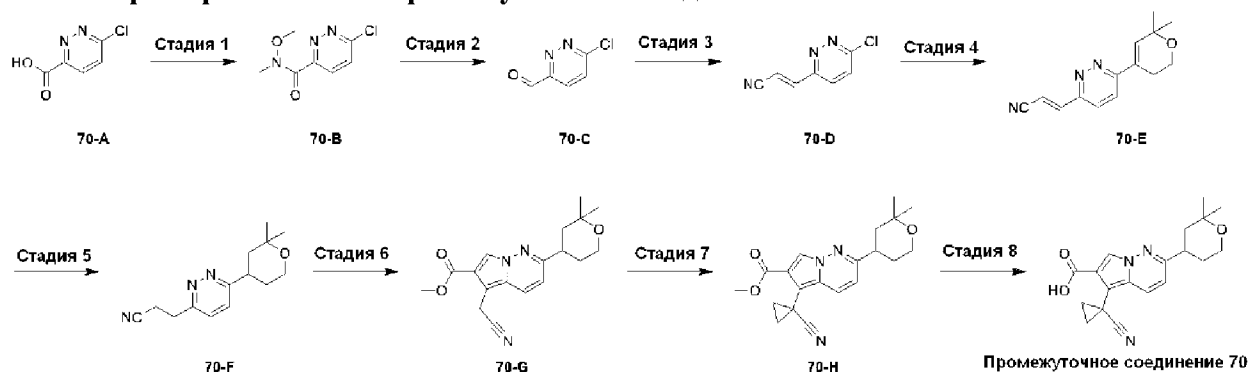
[00648] К раствору **68-M** (110 мг, 220,34 мкмоль) в метаноле (5 мл) добавляют водный NaOH (4 М, 550,85 мкл). Смесь перемешивают при 60°C в течение 1 ч. Смесь нейтрализуют водной HCl, экстрагируют ЭА (5 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (5 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают хроматографией с обращенной фазой (MeCN в H₂O, 0-70%) с получением **Промежуточного соединения 68** (52 мг, 70,2% выход). МС: m/z=337,1 (M+1).

Пример 69: Синтез промежуточного соединения 69



[00649] Суспензию **Промежуточного соединения 26** (25 г, 90,07 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (26,84 г, 105,68 ммоль), ацетата калия (14,14 г, 144,10 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (2,11 г, 2,88 ммоль) в диоксане (300 мл) перемешивают при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением **Промежуточного соединения 69** (45 г, неочищенный), который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Пример 70: Синтез промежуточного соединения 70



Стадия 1: 70-B

[00650] К раствору **70-A** (10 г, 63,07 ммоль), N-метоксиметанамина (6,77 г, 69,38 ммоль, соль HCl) и ДИПЭА (20,38 г, 157,69 ммоль, 27,47 мл) в ДХМ (200 мл) добавляют ГАТУ (31,18 г, 82,0 ммоль) при 0°C и полученный раствор перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь промывают водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ЭА в ПЭ, 0-35%) с получением **70-B** (11 г, 54,56 ммоль, 86,5% выход). МС: m/z=202,1 (M+1).

Стадия 2: 70-C

[00651] К смеси **70-B** (11 г, 54,56 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляют гидрид диизобутилалюминия (1 М, 81,84 мл) при 0°C и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят раствором NH₄Cl (50 мл). Смесь фильтруют, фильтрат экстрагируют ЭА (50 мл

х 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл х 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением **70-С** (3,9 г, 27,36 ммоль, 50,1% выход). МС: $m/z=143,1$ ($M+1$).

Стадия 3: 70-D

[00652] К раствору **70-С** (3,9 г, 27,36 ммоль) в ДХМ (150 мл) добавляют 2-(трифенилфосфанилиден)ацетонитрил (8,24 г, 27,36 ммоль) и перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-30%) с получением **70-D** (4,1 г, 24,76 ммоль, 90,7% выход). МС: $m/z=166,1$ ($M+1$).

Стадия 4: 70-E

[00653] Суспензию **70-D** (4,1 г, 24,76 ммоль), Промежуточного соединения **69** (7,01 г, 29,71 ммоль), K_2CO_3 (6,84 г, 49,52 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (905,91 мг, 1,24 ммоль) в H_2O (30 мл) и диоксане (150 мл) перемешивают при 100°C в атмосфере N_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/10-3/1) с получением **70-E** (2,3 г, 9,53 ммоль, 38,5% выход). МС: $m/z=242,2$ ($M+1$).

Стадия 5: 70-F

[00654] К раствору **70-E** (2,3 г, 9,53 ммоль) в ЭА (200 мл) добавляют Pd/C (231,54 мг) под атмосферой водорода, и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ =1/10-1/1) с получением **70-F** (0,8 г, 3,26 ммоль, 34,2% выход). МС: $m/z=246,2$ ($M+1$).

Стадия 6: 70-G

[00655] В 30 мл микроволновую реакционную пробирку загружают метил 3-бром-2-оксо-пропаноат (790,99 мг, 4,24 ммоль), **70-F** (0,8 г, 3,26 ммоль) и бикарбонат натрия (547,92 мг, 6,52 ммоль) в MeCN (10 мл). Затем O_2 продувают барботированием N_2 в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакцию охлаждают до комнатной температуры, и реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/10-1/3) с получением **70-G** (280 мг, 855,28 мкмоль, 26,2% выход). МС: $m/z=328,2$ ($M+1$).

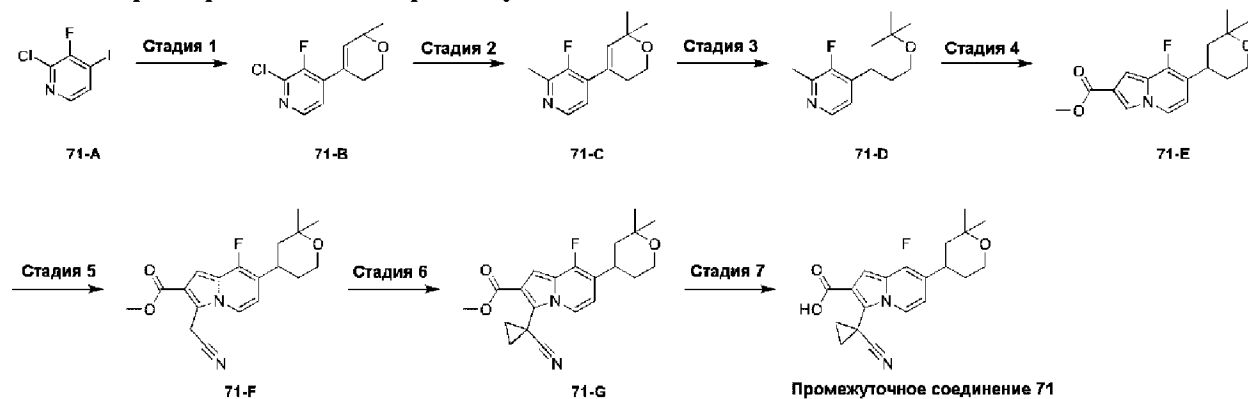
Стадия 7: 70-H

[00656] К раствору **70-G** (280 мг, 855,28 мкмоль), 1,3,2-диоксатиолан 2,2-диоксида (318,46 мг, 2,57 ммоль) и DMPU (219,24 мг, 1,71 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют LiHMDS (1 М, 5,13 мл) и перемешивают в течение 0,2 ч при 0°C. Реакцию гасят раствором NH_4Cl (10 мл). Смесь экстрагируют ЭА (20 мл х 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл х 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/10-1/3) с получением **70-H** (130 мг, 367,84 мкмоль, 43,0% выход). МС: $m/z=354,2$ ($M+1$).

Стадия 8: Промежуточное соединение 70

[00657] К смеси **70-Н** (130 мг, 367,84 мкмоль) в воде (1 мл), ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл) добавляют NaOH (73,57 мг, 1,84 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивают в течение 3 ч при 50°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и доводят до pH ~ 5 водным HCl (1 М). Смесь экстрагируют ЭА (20 мл x 3). Объединенные органические слои концентрируют на роторном испарителе с получением **Промежуточного соединения 70** (63 мг). МС: m/z=340,2 (M+1).

Пример 71: Синтез промежуточного соединения 71



Стадия 1: 71-B

[00658] Суспензию **Промежуточного соединения 69** (26,64 г, 55,94 ммоль), **71-A** (12 г, 46,61 ммоль), K₂CO₃ (12,88 г, 93,23 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,02 г, 1,40 ммоль) в H₂O (40 мл) и диоксане (160 мл) перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-10%) с получением **71-B** (8,3 г, 34,34 ммоль, 73,7% выход). МС: m/z=242,1 (M+1).

Стадия 2: 71-C

[00659] Суспензию **71-B** (5,8 г, 24,0 ммоль), метилбороновой кислоты (4,31 г, 71,99 ммоль), K₂CO₃ (9,95 г, 71,99 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (1,39 г, 1,20 ммоль) в диоксане (60 мл) перемешивают при 105°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-15%) с получением **71-C** (5 г, 22,60 ммоль, 94,2% выход). МС: m/z=222,2 (M+1).

Стадия 3: 71-D

[00660] К раствору **71-C** (5 г, 22,60 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляют Pd/C (548,88 мг) под атмосферой водорода. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют с получением **71-D** (4,5 г, 20,15 ммоль, 89,2% выход). МС: m/z=224,2 (M+1).

Стадия 4: 71-E

[00661] В 30 мл микроволновую реакционную пробирку загружают метил 3-бром-2-оксо-пропаноат (7,52 г, 40,31 ммоль, 4,42 мл), **71-D** (4,5 г, 20,15 ммоль) и бикарбонат натрия (6,77 г, 80,61 ммоль) в MeCN (20 мл). Затем O₂ продувают барботированием N₂ в реакционный раствор, пробирку герметично закрывают и нагревают при 100°C в течение 0,75 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакцию охлаждают до комнатной температуры

и реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-10%) с получением **71-E** (1,5 г, 4,91 ммоль, 24,4% выход). МС: $m/z=306,2$ (M+1).

Стадия 5: 71-F

[00662] К раствору **71-E** (1,5 г, 4,91 ммоль) в ДМСО (4 мл) и воде (0,8 мл) добавляют 2-бромацетонитрил (1,77 г, 14,74 ммоль), NaI (736,34 мг, 4,91 ммоль), $\text{Fe}_2\text{SO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1,21 г, 4,91 ммоль), затем H_2O_2 (30%, 1,39 г) добавляют по каплям при 0°C. После добавления, смесь перемешивают в течение 20 минут. Реакционную смесь гасят водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водным Na_2SO_3 (80 мл), насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают комби-флэш (ЭА в ПЭ, 0-20%) с получением **71-F** (880 мг, 2,56 ммоль, 52,0% выход). МС: $m/z=345,2$ (M+1).

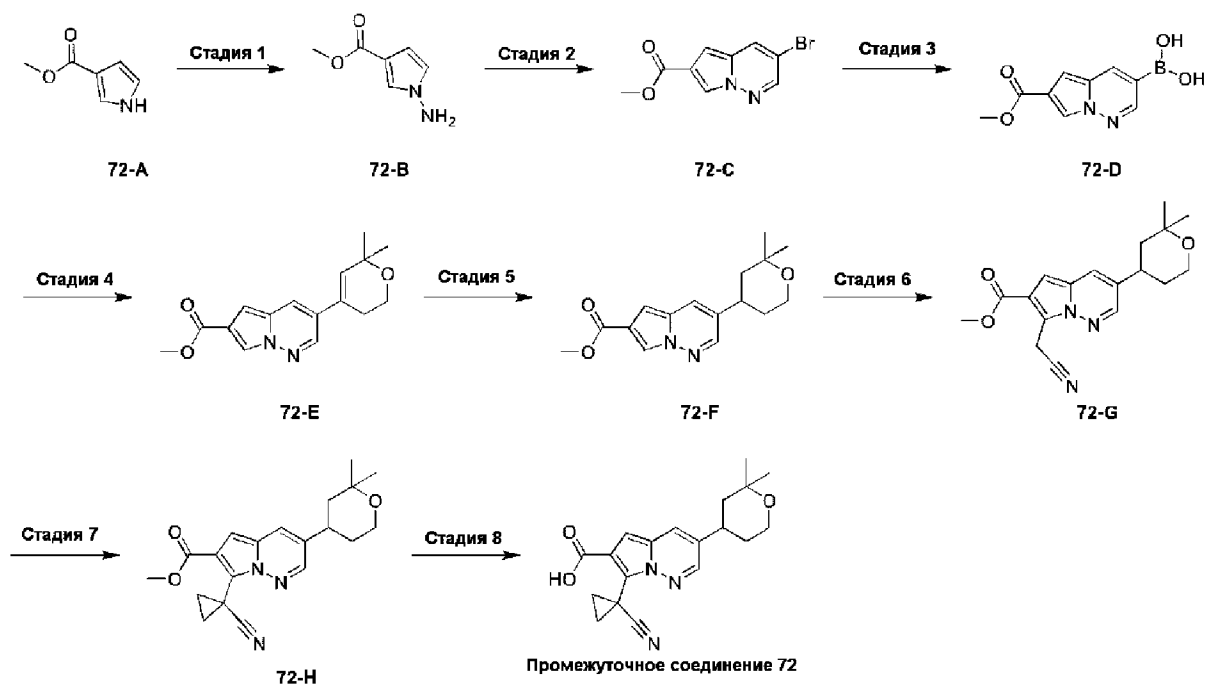
Стадия 6: 71-G

[00663] К раствору **71-F** (880 мг, 2,56 ммоль), 1,3,2-диоксатиолан 2,2-диоксида (951,47 мг, 7,67 ммоль) и DMPU (655,03 мг, 5,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют LiHMDS (1 М, 15,33 мл) и перемешивают в течение 0,2 ч при 0°C. Реакцию гасят водным NH_4Cl (10 мл). Смесь экстрагируют ЭА (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (20 мл x 3), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/10-1/3) с получением **71-G** (560 мг, 1,51 ммоль, 59,2% выход). МС: $m/z=371,2$ (M+1).

Стадия 7: Промежуточное соединение 71

[00664] К раствору **71-G** (560 мг, 1,51 ммоль) в ДМСО (6 мл) добавляют фторид калия (2,64 г, 45,35 ммоль). Смесь нагревают при 130°C в микроволновом реакторе Biotage в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в воду (20 мл) и экстрагируют ЭА (30 мл x 3). Водный слой доводят до pH 4~5 водным HCl (1 М) и экстрагируют ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением **Промежуточного соединения 71** (400 мг, неочищенный). МС: $m/z=357,2$ (M+1).

Пример 72: Синтез промежуточного соединения 72



Стадия 1: 72-B

[00665] К раствору **72-A** (10 г, 79,92 ммоль) в ДМФ (70 мл) добавляют NaH (4,16 г, 103,90 ммоль, 60%) и реакцию перемешивают в течение 0,3 ч при 25°C, затем добавляют О- (2,4-динитрофенил)гидроксиламин (23,87 г, 119,88 ммоль). Реакцию перемешивают при 25°C в течение еще 12 ч. Реакцию гасят насыщенным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, разбавляют водой и экстрагируют ЭА. Органический слой сушат, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают колоночной хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-100%) с получением **72-B** (7 г, 49,95 ммоль, 62,5% выход).

Стадия 2: 72-C

[00666] Смесь **72-B** (5 г, 35,68 ммоль), 2-бромпропандиала (10,77 г, 71,36 ммоль) в H_3PO_4 (10 мл) и диоксане (30 мл) перемешивают в течение 1 ч при 25°C. Добавляют воду (50 мл) и ЭА (100 мл), и органическую фазу отделяют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=100/1-10/1) с получением **72-C** (2,5 г, 9,80 ммоль, 27,5% выход). МС: $m/z=255,3$ (M+1).

Стадия 3: 72-D

[00667] К смеси **72-C** (1,5 г, 5,88 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,79 г, 7,06 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляют KOAc (1,73 г, 17,64 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4,30 г, 5,88 ммоль) при 30°C. Реакцию перемешивают в течение 2 ч при 100°C. Затем, раствор концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-1/1) с получением **72-D** (1,31 г, неочищенный).

Стадия 4: 72-E

[00668] К смеси **72-D** (1,31 г, неочищенный), Промежуточного соединения **26** (2,32 г, 8,93 ммоль) в воде (5 мл) и диоксане (50 мл) добавляют K_2CO_3 (2,47 г, 17,86 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (435,72 мг, 595,48 мкмоль) при 30°C. Реакцию перемешивают в течение 2 ч при

100°C. Смесь фильтруют, и фильтрат выпаривают с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1-1/1) с получением **72-Е** (1,5 г, 5,24 ммоль, 88,0% выход). МС: $m/z=287,2$ (M+1).

Стадия 5: 72-F

[00669] К смеси **72-Е** (1,3 г, 4,54 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют Pd/C (100 мг) при 25°C. Реакцию перемешивают в течение 12 ч при 25°C в атмосфере H₂. Затем, смесь фильтруют и концентрируют с получением **72-F** (1,2 г, 4,16 ммоль, 91,7% выход). МС: $m/z=289,2$ (M+1).

Стадия 6: 72-G

[00670] К раствору **72-F** (1 г, 3,47 ммоль) в ДМСО (10 мл) и воде (2 мл) добавляют 2-бромацетонитрил (2,08 г, 17,34 ммоль), H₂O₂ (30%, 1,18 г), FeSO₄·7H₂O (964,19 мг, 3,47 ммоль). Затем добавляют NaI (519,85 мг, 3,47 ммоль). После добавления, смесь перемешивают в течение 10 минут. Реакционную смесь гасят водой (100 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водным Na₂SO₃ (80 мл), насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают комби-флэш (ЭА в ПЭ, 0-20%) с получением **72-G** (201 мг, 17,7% выход). МС: $m/z=328,1$ (M+1).

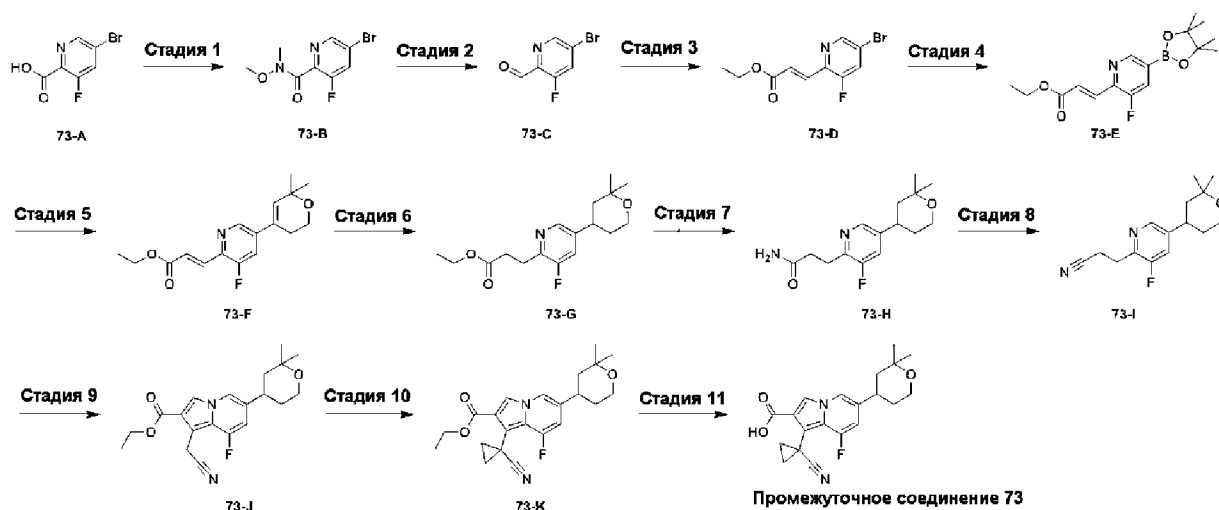
Стадия 7: 72-H

[00671] К смеси **72-G** (200 мг, 610,92 мкмоль), 1,3,2-диоксатиолан 2,2-диоксида (90,99 мг, 733,10 мкмоль) и DMPU (156,60 мг, 1,22 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют LiHDMS (1 М, 3,05 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 15 минут при 0°C. Добавляют водный NH₄Cl (50 мл) и ЭА (100 мл), органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1-1/1) с получением **72-H** (128 мг, 59,3% выход).

Стадия 8: Промежуточное соединение 72

[00672] Смесь **72-H** (128 мг, 362,18 мкмоль) и LiOH (86,74 мг, 3,62 ммоль) в ТГФ (5 мл), метаноле (5 мл) и воде (1 мл) перемешивают в течение 4 ч при 40°C. Затем, раствор концентрируют на роторном испарителе. Неочищенный продукт очищают *преп*-ВЭЖХ (колонка: XBridge® Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,2% HCO₂H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-95% В; GT: 16 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **Промежуточного соединения 72** (122 мг).

Пример 73: Синтез промежуточного соединения 73



Стадия 1: 73-B

[00673] К смеси **73-A** (13 г, 59,10 ммоль), N-метоксиметанамина (11,52 г, 118,20 ммоль, соль HCl) и ГАТУ (67,42 г, 125,27 ммоль) в ДХМ (160 мл) добавляют ТЭА (17,94 г, 177,27 ммоль, 16,90 мл) и перемешивают в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляют водой (300 мл) и экстрагируют ЭА (300 мл). Выделенный органический слой промывают водой (300 мл x 3) и насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением **73-B** (13 г, 83,6% выход).

Стадия 2: 73-C

[00674] К смеси **73-B** (13 г, 49,42 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляют гидрид диизобутилалюминия (1 М, 98,84 мл) при 0°C и перемешивают в течение 40 минут. Реакционную смесь гасят раствором NH₄Cl (50 мл). Смесь фильтруют, фильтрат экстрагируют ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (30 мл x 3), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением **73-C** (11 г, неочищенный). МС: m/z=203,9 (M+1).

Стадия 3: 73-D

[00675] К раствору **71-C** (11 г, неочищенный) в ДХМ (150 мл) добавляют этил 2-(трифенил-фосфанилиден)ацетат (18,79 г, 53,92 ммоль) и перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=20/1-5/1) с получением **73-D** (6,8 г, 46,0% выход). МС: m/z=274,0 (M+1).

Стадия 4: 73-E

[00676] Суспензию **73-D** (6,8 г, 24,81 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (7,56 г, 29,77 ммоль), ацетата калия (3,65 г, 37,21 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (907,67 г, 1,24 ммоль) в диоксане (100 мл) перемешивают при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/20-2/1) с получением **73-E** (12 г, неочищенный).

Стадия 5: 73-F

[00677] Суспензию **73-E** (12 г, неочищенный), **Промежуточного соединения 26** (17,5 г, 33,63 ммоль), K₂CO₃ (6,2 г, 44,84 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (820,22 мг, 1,12 ммоль) в

диоксане (200 мл) и воде (40 мл) перемешивают при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/10-5/1) с получением **73-F** (6,5 г, 21,29 ммоль, 94,9% выход). МС: $m/z=306,2$ (M+1).

Стадия 6: 73-G

[00678] К раствору **73-F** (6,5 г, 21,29 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют Pd/C (517,07 мг) под атмосферой водорода. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют с получением **73-G** (6,5 г, 21,01 ммоль, 98,7% выход). МС: $m/z=310,2$ (M+1).

Стадия 7: 73-H

[00679] К смеси **73-G** (6,5 г, 21,01 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют водный гидроксид аммония (28%, 25,78 мл) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 24 ч при 25°C. Затем, метанол удаляют на роторном испарителе. Смесь экстрагируют ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают NaHCO₃ (30 мл x 3), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением **73-H** (3 г, 10,70 ммоль, 50,9% выход). МС: $m/z=281,2$ (M+1).

Стадия 8: 73-I

[00680] К раствору **73-H** (3 г, 10,70 ммоль) в сухом диоксане (30 мл) добавляют TFAA (4,50 г, 21,40 ммоль, 3,02 мл) и пиридин (2,12 г, 26,75 ммоль, 2,16 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Раствор концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-20%) с получением **73-I** (2 г, 7,62 ммоль, 71,3% выход). МС: $m/z=263,2$ (M+1).

Стадия 9: 73-J

[00681] К смеси **73-I** (1,5 г, 5,72 ммоль), этил 3-бром-2-оксо-пропаноата (1,67 г, 8,58 ммоль, 1,07 мл) в MeCN (10 мл) добавляют NaHCO₃ (2,40 г, 28,59 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 8 ч при 100°C. Раствор концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **73-J** (500 мг, 1,40 ммоль, 24,4% выход).

Стадия 10: 73-K

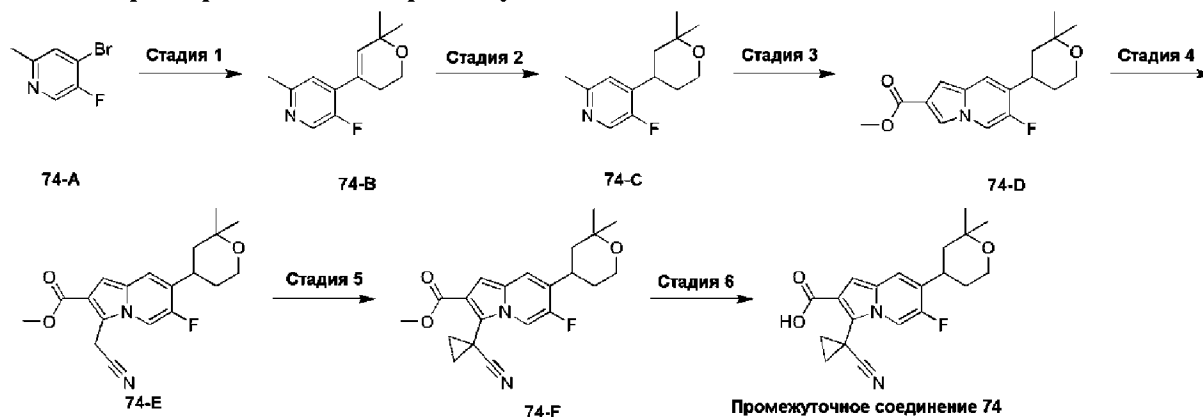
[00682] К раствору **73-J** (130 мг, 362,72 мкмоль) и 2,2-диоксида 1,3,2-диоксатиолана (54,02 мг, 435,26 мкмоль) в ТГФ (5 мл) добавляют LiHMDS (1 M, 1,81 мл) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C, затем гасят водным NH₄Cl (10 мл). Затем, добавляют воду (20 мл), и смесь экстрагируют ЭА (20 мл x 3), объединенные органические фазы промывают насыщенным водным NaHCO₃ (10 мл x 3), затем насыщенным раствором соли (10 мл), сушат над безводным Na₂SO₄ и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (20% ЭА в ПЭ) с получением **73-K** (56 мг, 145,67 мкмоль, 40,2% выход).

Стадия 11: Промежуточное соединение 73

[00683] К смеси **73-K** (55 мг, 143,06 мкмоль) в ТГФ (3 мл), воде (1 мл) и метаноле (3 мл) добавляют NaOH (22,89 мг, 572,26 мкмоль) и нагревают при 50°C в течение 2 ч. После

охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрируют и подкисляют водным HCl (1 М) до pH=3. Белое твердое вещество собирают фильтрацией и промывают водой с получением **Промежуточного соединения 73** (49,5 мг, 138,89 мкмоль, 97,1% выход).

Пример 74: Синтез промежуточного соединения 74



Стадия 1: 74-B

[00684] Раствор **74-A** (5 г, 26,31 ммоль), **Промежуточного соединения 69** (8,15 г, 34,21 ммоль), K_2CO_3 (7,27 г, 52,63 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (962,70 мг, 1,32 ммоль) в H_2O (10 мл) и диоксане (50 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА/ПЭ=1/10-1/4) с получением **74-B** (5,1 г, 23,05 ммоль, 87,6% выход). МС: $m/z=222,2$ (M+1).

Стадия 2: 74-C

[00685] К раствору **74-B** (5,1 г, 23,05 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляют Pd/C (559,85 мг) в атмосфере H_2 . Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 48 ч. Реакционную смесь фильтруют, и фильтрат концентрируют с получением **74-C** (5,2 г, неочищенный). МС: $m/z=224,2$ (M+1).

Стадия 3: 74-D

[00686] Смесь метила 3-бром-2-оксо-пропаноата (5,01 г, 26,87 ммоль, 2,95 мл), **74-C** (3 г, 13,44 ммоль) и бикарбоната натрия (2,82 г, 33,59 ммоль) в MeCN (20 мл) герметично закрывают и нагревают при 120°C в течение 1 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакцию охлаждают до комнатной температуры, фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-10%) с получением **74-D** (520 мг, 1,70 ммоль, 12,7% выход). МС: $m/z=306,2$ (M+1).

Стадия 4: 74-E

[00687] К раствору **74-D** (425 мг, 1,39 ммоль) в ДМСО (4 мл) и воде (0,8 мл) добавляют 2-бромацетонитрил (417,38 мг, 3,48 ммоль), NaI (104,31 мг, 695,94 мкмоль) и $Fe_2SO_4 \cdot 7H_2O$ (171,76 мг, 695,94 мкмоль). Затем, H_2O_2 (30%, 789,07 мг) добавляют при 0°C по каплям. После добавления, смесь перемешивают в течение 15 минут. Реакцию гасят водой (50 мл) и экстрагируют ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают водным Na_2SO_3 (80 мл), насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают комби-флэш (ЭА в ПЭ, 0-15%) с получением **74-E** (100 мг, 290,38 мкмоль, 20,9% выход). ^1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6) δ 8,54 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,66 (дд, $J=8,7$, 1,9 Гц, 2H), 3,08 (т, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,66 (дд, $J=13,2$, 3,4 Гц, 2H), 1,58-1,39 (м, 2H), 1,20 (с, 3H), 1,12 (с, 3H). МС: $m/z=345,2$ (M+1).

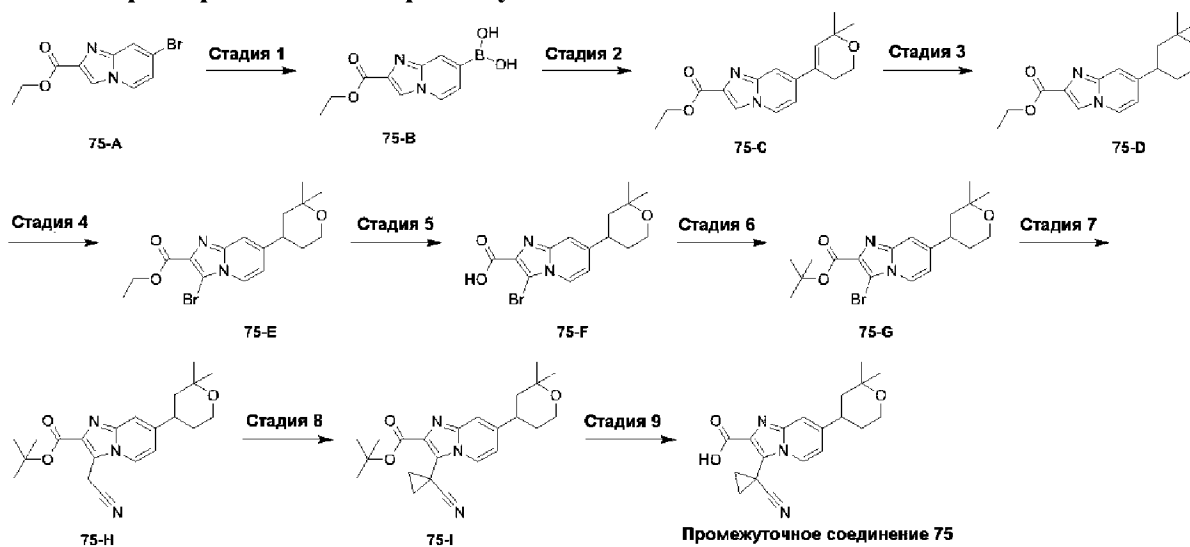
Стадия 5: 74-F

[00688] К раствору **74-E** (100 мг, 290,38 мкмоль), 2,2-диоксида 1,3,2-диоксатиолана (108,12 мг, 871,13 мкмоль) и DMPU (74,44 мг, 580,76 мкмоль) в ТГФ (3 мл) добавляют LiHMDS (1 М, 1,74 мл) при 0°C. Реакцию перемешивают в течение 0,2 ч, затем гасят водным NH_4Cl (50 мл). Смесь экстрагируют ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают на силикагеле (ЭА в ПЭ, 0-15%) с получением **74-F** (43 мг, 116,09 мкмоль, 40,0% выход). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,25-3,18 (м, 1H); 1,99 (кв, $J=4,6$ Гц, 2H), 1,73 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,62-1,42 (м, 4H), 1,32-1,17 (м, 6H). МС: $m/z=371,2$ (M+1).

Стадия 6: Промежуточное соединение 74

[00689] К раствору **74-F** (43 мг, 116,09 мкмоль) в ДМСО (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляют фторид калия (202,34 мг, 3,48 ммоль), смесь перемешивают в течение 1 ч при 130°C в микроволновом реакторе Biotage. Реакцию гасят водой (50 мл) и экстрагируют ЭА (30 мл). Водную фазу подкисляют водным HCl (1 М) до pH=3-4 и экстрагируют ЭА (30 мл x 2). Органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением **Промежуточного соединения 74** (36 мг, 101 мкмоль, 87% выход). МС: $m/z=357,2$ (M+1).

Пример 75: Синтез промежуточного соединения 75



Стадия 1: 75-B

[00690] К смеси **75-A** (10,8 г, 40,13 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (11,21 г, 44,15 ммоль) и KOAc (5,91 г, 60,20 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляют комплекс дихлорметана с дихлоридом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) (655,51 мг, 802,69 мкмоль) при 25°C.

Реакционный раствор перемешивают при 100°C в течение 6 ч и концентрируют с получением остатка. Остаток разбавляют H₂O (200 мл) и экстрагируют ЭА (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют с получением **75-B** (10 г, неочищенный). МС: m/z=235,2 (M+1).

Стадия 2: 75-C

[00691] К смеси **75-B** (10 г, неочищенный), **Промежуточного соединения 26** (16,68 г, 64,10 ммоль) и K₂CO₃ (11,81 г, 85,46 ммоль) в диоксане (160 мл) и воде (40 мл) добавляют комплекс дихлорметана с дихлоридом 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия(II) (1,05 г, 1,28 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают при 100°C в течение 2 ч и концентрируют с получением остатка. Остаток разбавляют H₂O (150 мл) и экстрагируют ЭА (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (150 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **75-C** (9,2 г, 30,63 ммоль, 71,7% выход). МС: m/z=301,2 (M+1).

Стадия 3: 75-D

[00692] К смеси **75-C** (9,2 г, 30,63 ммоль) в метаноле (180 мл) добавляют Pd/C (920 мг) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при 25°C в атмосфере H₂. Затем, смесь фильтруют и концентрируют с получением **75-D** (9 г, неочищенный). МС: m/z=303,2 (M+1).

Стадия 4: 75-E

[00693] К раствору **75-D** (9 г) в MeCN (100 мл) добавляют NBS (6,89 г, 38,69 ммоль, 3,28 мл) при 25°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч и концентрируют с получением неочищенного продукта. Неочищенную смесь разбавляют H₂O (80 мл) и экстрагируют ЭА (150 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na₂SO₄ и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **75-E** (9 г, 23,61 ммоль, 79,3% выход). МС: m/z=381,1 (M+1).

Стадия 5: 75-F

[00694] К смеси **75-E** (9 г, 23,61 ммоль) в воде (8 мл), ТГФ (32 мл) и метаноле (32 мл) добавляют NaOH (2,83 г, 70,82 ммоль) при 25°C. Реакционный раствор перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Затем, раствор обрабатывают водной лимонной кислотой (1,0 М) до pH=5 и концентрируют на ротаторном испарителе с получением **75-F** (9 г, неочищенный). МС: m/z=353,1 (M+1).

Стадия 6: 75-G

[00695] К смеси **75-F** (4 г) в ТГФ (80 мл) добавляют оксалилхлорид (2,87 г, 22,65 ммоль, 1,97 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляют трет-бутоксид натрия (10,88 г, 113,25 ммоль). Реакцию перемешивают в течение еще 1,5 ч при 25°C. Реакцию гасят водным NH₄Cl и экстрагируют ЭА (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат

над Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **75-G** (2,6 г, 6,35 ммоль, 56,1% выход). МС: $m/z=409,1$ ($M+1$).

Стадия 7: 75-H

[00696] К смеси **75-G** (2,6 г, 6,35 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (2,48 г, 12,7 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (259,16 мг, 317,6 мкмоль) в воде (4 мл) и ДМСО (16 мл) добавляют KF (3,69 г, 63,52 ммоль) при 25°C. Реакцию перемешивают при 90°C в течение 3 ч в микроволновом реакторе Biotage. Реакцию гасят H_2O (50 мл) и экстрагируют ЭА (50 мл). Смесь концентрируют, разбавляют H_2O (80 мл) и экстрагируют ЭА (80 мл x 2). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (80 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=1/2) с получением **75-H** (1 г, 2,71 ммоль, 42,6% выход). МС: $m/z=370,3$ ($M+1$).

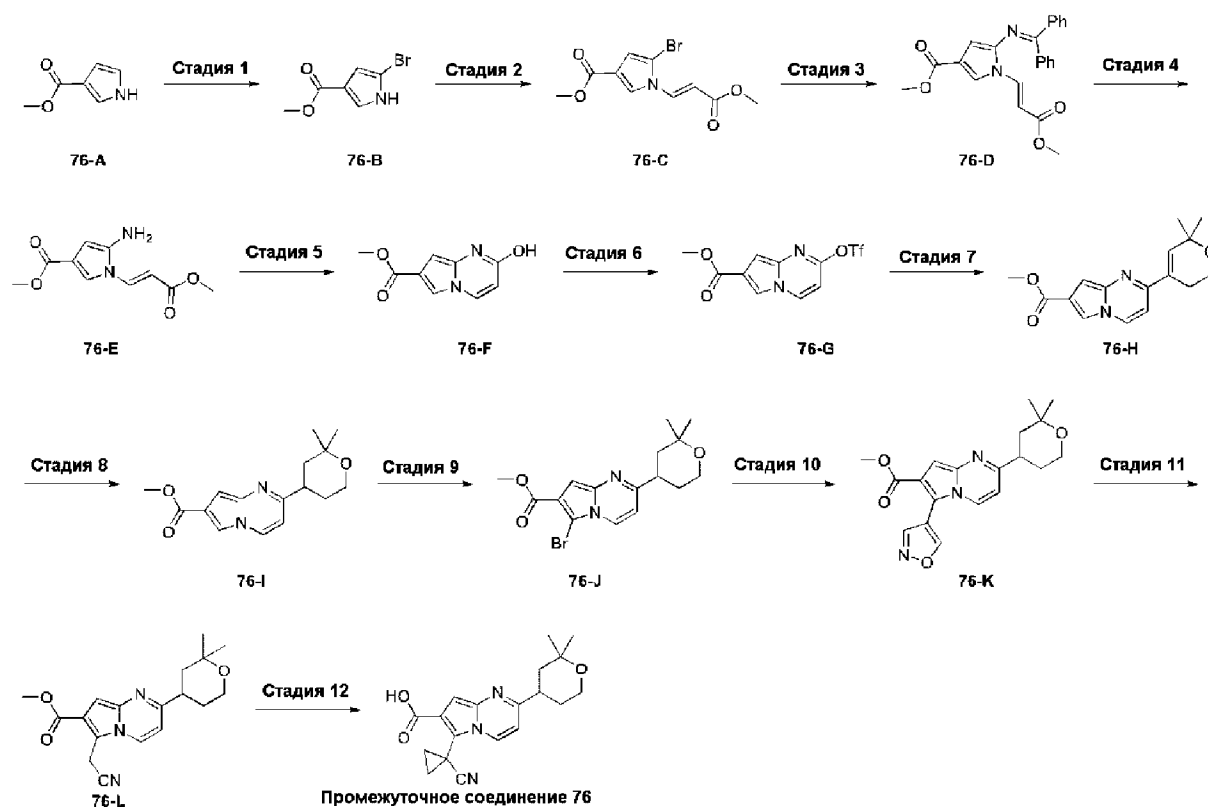
Стадия 8: 75-I

[00697] К смеси **75-H** (450 мг, 1,22 ммоль), 2,2-диоксида 1,3,2-диоксатиолана (151,17 мг, 1,22 ммоль) и DMPU (312,22 мг, 2,44 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют LiHMDS (1 М, 6,09 мл) при 0°C. Реакционный раствор перемешивают в течение 0,2 ч при 0°C, затем гасят H_2O (40 мл). Смесь экстрагируют ЭА (40 мл x 2) и объединенные органические слои промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением **75-I** (500 мг, неочищенный).

Стадия 9: Промежуточное соединение 75

[00698] К раствору **75-I** (500 мг, неочищенный) в MeCN (4 мл) добавляют трифторуксусную кислоту (4 мл) при 25°C. Смесь перемешивают в течение 1,5 ч при 70°C. Смесь концентрируют и очищают *prep*-ВЭЖХ (колонка: XBridge@ Prep C18 5 мкм 19x150 мм; А: 0,2% HCO_2H вода, В: ацетонитрил; градиент: 5-95% В; GT: 16 мин; скорость потока: 15 мл/мин) с получением **Промежуточного соединения 75** (165 мг, 486,17 мкмоль, 38,5% выход). МС: $m/z=340,2$ ($M+1$).

Пример 76: Синтез промежуточного соединения 76



Стадия 1: 76-B

[00699] К смеси **76-A** (25 г, 199,80 ммоль) в ТГФ (125 мл) добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (37,3 г, 209,79 ммоль) в ТГФ (125 мл) по каплям при 0°C. Реакцию перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч и концентрируют с получением остатка. Остаток очищают колонкой с силикагелем (ПЭ/ЭА=6/1) с получением **76-B** (35,9 г, 88% выход). МС: $m/z=203,9$ ($M+1$).

Стадия 2: 76-C

[00700] К смеси **76-B** (35,9 г, 175,96 ммоль) и метил проп-2-иноата (19,2 г, 228,75 ммоль, 20,4 мл) в ТГФ (300 мл) добавляют ТВАФ (1 М, 88 мл) по каплям. Реакцию перемешивают при 20°C в течение 1 ч. Реакцию концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=8/1) с получением **76-C** (40 г, 79% выход). МС: $m/z=288,0$ ($M+1$).

Стадия 3: 76-D

[00701] К раствору **76-C** (14,0 г, 48,60 ммоль) в толуоле (280 мл) добавляют дифенилметанимин (13,2 г, 72,89 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,22 г, 2,43 ммоль), хантphos (2,8 г, 4,86 ммоль) и Cs_2CO_3 (31,7 г, 97,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (200 мл), экстрагируют ЭА (200 мл x 3). Объединенные органические фазы сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=8/1) с получением **76-D** (10 г, 53% выход). МС: $m/z=389,1$ ($M+1$).

Стадия 4: 76-E

[00702] К раствору **76-D** (10 г, 25,75 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют HCl (4 М в диоксане, 64,38 мл). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 10 ч. Реакционную смесь

концентрируют с получением остатка, который разбавляют MeOH (20 мл). После перемешивания в течение 20 минут, **76-E** (4,3 г, 74% выход) отфильтровывают. МС: $m/z=225,1$ (M+1).

Стадия 5: 76-F

[00703] К раствору **76-E** (4,3 г, 19,18 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляют NaOMe (2,1 г, 38,36 ммоль) и смесь перемешивают при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрируют, туда добавляют воду (20 мл) и смесь нейтрализуют концентрированной HCl. После перемешивания в течение 10 минут, **76-F** (2,2 г, 60% выход) отфильтровывают. МС: $m/z=193,1$ (M+1).

Стадия 6: 76-G

[00704] К смеси **76-F** (1,5 г, 7,81 ммоль) и 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамида (5,58 г, 15,61 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляют ДБУ (3,56 г, 23,42 ммоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка, который очищают на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА=8/1) с получением **76-G** (1,5 г, 59% выход). МС: $m/z=325,0$ (M+1).

Стадия 7: 76-H

[00705] К раствору **76-G** (1,5 г, 4,63 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (10 мл) добавляют **Промежуточное соединение 69** (1,65 г, 6,94 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,15 г, 462,63 мкмоль) и K₂CO₃ (1,92 г, 13,88 ммоль). Смесь перемешивают при 80°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **76-H** (1,0 г, 75% выход). МС: $m/z=287,1$ (M+1).

Стадия 8: 76-I

[00706] К раствору **76-H** (1,0 г, 3,49 ммоль) в MeOH (25 мл) и ТГФ (25 мл) добавляют Pd/C (10%, 50% влажный, 0,2 г). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 0,5 ч под атмосферой водорода. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **76-I** (0,37 г, 1,28 ммоль, 37% выход). МС: $m/z=289,1$ (M+1).

Стадия 9: 76-J

[00707] К смеси **76-I** (0,3 г, 1,04 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (185,18 мг, 1,04 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Реакцию концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=5/1) с получением **76-J** (0,32 г, 84% выход). МС: $m/z=367,1$ (M+1).

Стадия 10: 76-K

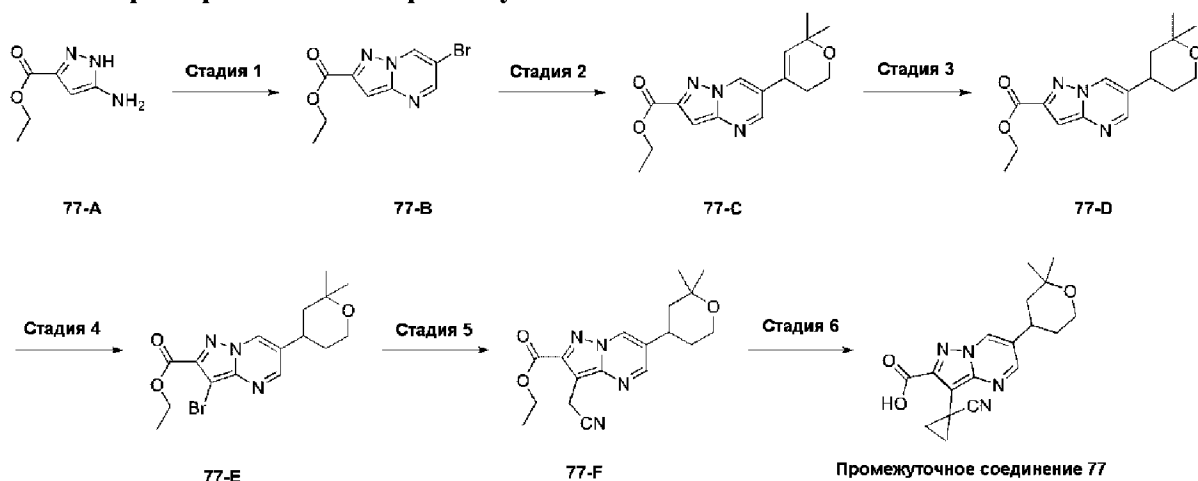
[00708] К раствору **76-J** (0,32 г, 871,4 мкмоль) в диоксане (2,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляют 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (340 мг, 1,74 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (0,01 г, 261,4 мкмоль) и K₂CO₃ (361 мг, 2,61 ммоль). Смесь перемешивают при 75°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **76-K** (0,24 г, 77,5% выход). МС: $m/z=356,2$ (M+1).

Стадия 11: 76-L

[00709] К раствору **76-K** (0,24 г, 675,3 мкмоль) в MeOH (15 мл) добавляют KF (588,5 мг, 10,13 ммоль) в H₂O (3 мл). Смесь перемешивают при 90°C в течение 30 минут в микроволновом реакторе. Реакцию концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=2/1) с получением **76-L** (0,065 г, 30,7% выход). МС: m/z=328,1 (M+1).

Стадия 12: Промежуточное соединение 76

[00710] К раствору **76-L** (0,065 г, 207,44 мкмоль) и 2,2-диоксида 1,3,2-диоксатиолана (128,73 мг, 1,04 ммоль) в DMI (4 мл) добавляют KHMDS (1 M, 2,1 мл) по каплям при 0°C. Реакцию перемешивают в течение 3 ч при 0°C, затем добавляют воду (0,5 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение еще 2 ч. Смесь концентрируют и очищают на колонке с обращенной фазой (0,1% МК в воде/MeCN=100/0~0/100) с получением **Промежуточного соединения 76** (0,045 г, 64% выход). МС: m/z=340,1 (M+1).

Пример 77: Синтез промежуточного соединения 77*Стадия 1: 77-B*

[00711] К раствору **77-A** (5 г, 32,23 ммоль) и 2-бромпропандиала (5,35 г, 35,45 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляют AcOH (16 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. Смесь выливают в воду (200 мл) и экстрагируют ЭА (200 мл x 2). Объединенные органические слои промывают водным NaHCO₃ (200 мл) и насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют с получением остатка, который очищают хроматографией на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **77-B** (6,2 г, 71% выход). МС: m/z=269,9 (M+1).

Стадия 2: 77-C

[00712] Смесь **77-B** (6,2 г, 22,96 ммоль), **Промежуточного соединения 69** (6,01 г, 25,25 ммоль), K₂CO₃ (9,52 г, 68,87 ммоль, 4,16 мл) и Pd(dppf)Cl₂ (1,68 г, 2,30 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) перемешивают при 90°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Диоксан удаляют в вакууме с получением остатка, который разбавляют водой (20 мл), экстрагируют ЭА (20 мл x 3), промывают насыщенным раствором соли, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают флэш-хроматографией

(ПЭ/ЭА=5/1) с получением **77-С** (5,4 г, 78% выход). МС: $m/z=302,1$ (M+1).

Стадия 3: 77-D

[00713] К раствору **77-С** (4 г, 13,27 ммоль) в метаноле (30 мл) и ТГФ (30 мл) добавляют Pd/C (800 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч в атмосфере H_2 . Смесь фильтруют и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=4/1) с получением **77-D** (1,8 г, 45% выход). МС: $m/z=304,1$ (M+1).

Стадия 4: 77-E

[00714] К смеси **77-D** (1,8 г, 5,93 ммоль) в ТГФ (20 мл) медленно добавляют 1-бромпирролидин-2,5-дион (1,37 г, 7,71 ммоль). Реакцию перемешивают при 25°C в течение 2 ч, затем добавляют воду (50 мл). Смесь экстрагируют ЭА (30 мл x 3) и объединенные органические фазы промывают насыщенным раствором соли (100 мл), сушат и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=3/1) с получением **77-E** (1,95 г, 86% выход). МС: $m/z=382,1$ (M+1).

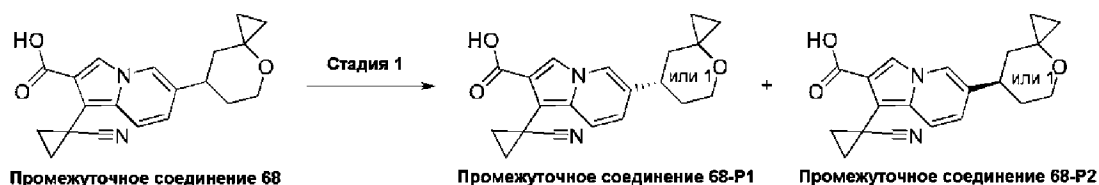
Стадия 5: 77-F

[00715] К раствору **77-E** (1,95 г, 5,1 ммоль) в ДМСО (4 мл) и воде (275 мкл) добавляют 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (1,99 г, 10,2 ммоль), KF (889 мг, 15,3 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (373 мг, 510 мкмоль). Смесь перемешивают при 130°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтруют через слой Целита, и фильтрат разбавляют насыщенным раствором соли (20 мл). Водный слой экстрагируют ЭА (30 мл x 2). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией (ПЭ/ЭА=1/1) с получением **77-F** (800 мг, 45,8% выход). МС: $m/z=343,2$ (M+1).

Стадия 6: Промежуточное соединение 77

[00716] К раствору **77-F** (300 мг, 876,19 мкмоль) и 2,2-диоксида 1,3,2-диоксатиолана (326 мг, 2,63 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляют KHMDS (1 М, 5,26 мл) по каплям при 0°C. Реакцию перемешивают в течение 1 ч при 0°C, затем добавляют воду (0,5 мл). Смесь перемешивают при 20°C в течение еще 2 ч. Водный NH_4Cl (10 мл) добавляют для гашения реакции и затем добавляют воду (50 мл). Смесь экстрагируют ЭА (15 мл x 3), объединенные органические фазы промывают водным $NaHCO_3$ (10 мл x 3), насыщенным раствором соли (10 мл x 2), сушат над безводным Na_2SO_4 и концентрируют с получением остатка, который очищают *prep*-ВЭЖХ (Колонка: Xbridge prep C18 5 мкм OBD 19*150 мм; Условия: А: вода (0,1% МК); В: Ацетонитрил; 10-20% В за 8 мин, выдерживают при 100% В в течение 2 мин, обратно к 5% В в течение 0,5 мин, остановка при 13 мин. Скорость потока: 20 мл/мин; Датчик: 214/254 нм) с получением **Промежуточного соединения 77** (20 мг, 6,7% выход). МС: $m/z=341,1$ (M+1).

Пример 78: Синтез Промежуточного соединения 68-P1 и Промежуточного соединения 68-P2

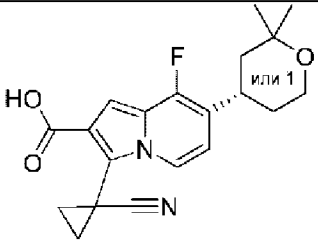
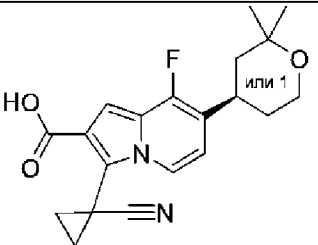
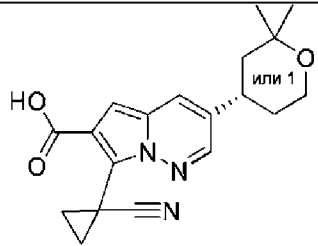
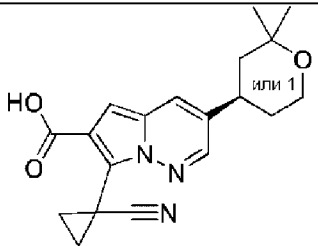
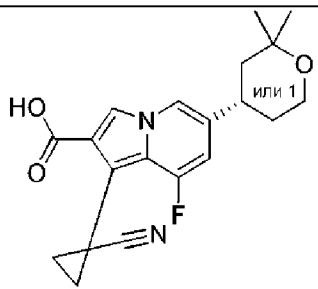
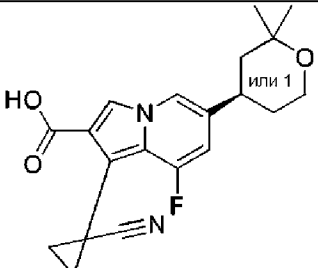


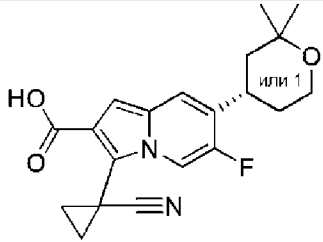
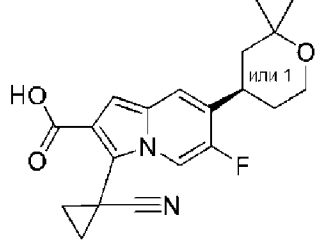
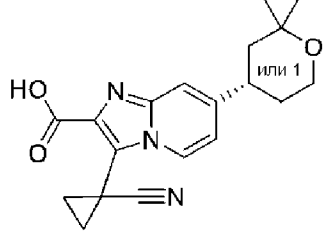
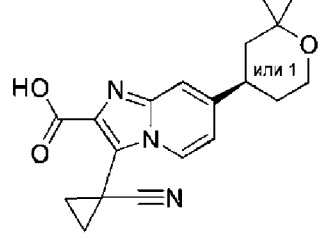
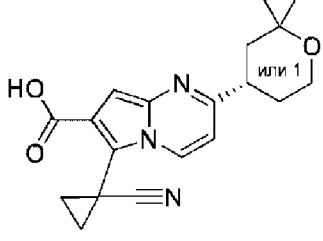
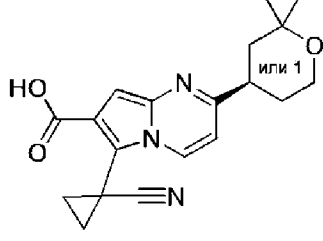
[00717] Промежуточное соединение 68 (52 мг) отделяют СЖХ (Колонка: CHIRALPAK IG, 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: $\text{CO}_2/\{\text{MeOH}/\text{АЦН}=1/1[0,2\%\text{NH}_3(7\text{М раствор в MeOH})]\}=55/45$; Длина волны: УФ 214 нм; Температура колонки: 35°C; Скорость потока: 45 г/мин) с получением Промежуточного соединения 68-P1 (17 мг) и Промежуточного соединения 68-P2 (18 мг).

[00718] Промежуточные соединения в таблице 27 ниже получают по методике Промежуточного соединения 68-P1 и Промежуточного соединения 68-P2.

Таблица 27

Название	Структура	Условия хирального разделения:
Промежуточное соединение 65-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO_2/EtOH (0,1% ДЭА)=60:40; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 254 нм; Температура: 40°C.
Промежуточное соединение 65-P2		
Промежуточное соединение 70-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO_2/EtOH (0,1% ДЭА)=60:40; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 254 нм; Температура: 40°C.
Промежуточное соединение 70-P2		

Промежуточное соединение 71-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,1% ДЭА)=65:35; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 254 нм; Температура: 40°C.
Промежуточное соединение 71-P2		
Промежуточное соединение 72-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /EtOH (0,1% ДЭА)=60:40; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 254 нм; Температура: 40°C.
Промежуточное соединение 72-P2		
Промежуточное соединение 73-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /ИПС (0,1% ДЭА)=65:35; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 254 нм; Температура: 40°C.
Промежуточное соединение 73-P2		

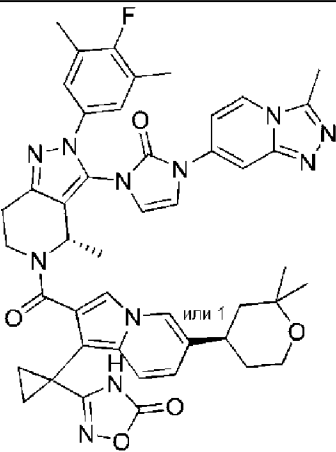
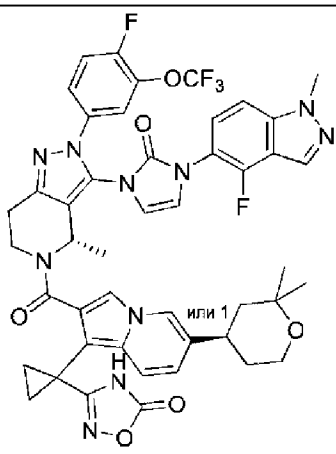
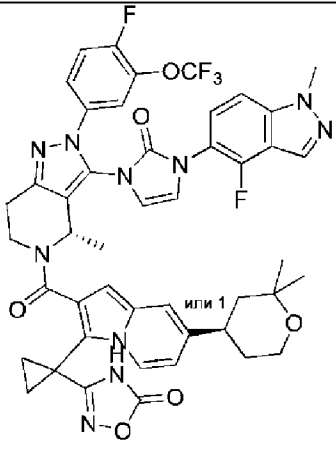
Промежуточное соединение 74-P1		Колонка: Daicel ChiralPak AD-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /EtOH (0,1% ДЭА)=65:35; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 254 нм; Температура: 40°C.
Промежуточное соединение 74-P2		
Промежуточное соединение 75-P1		Колонка: Daicel ChiralPak IG-H 250 мм * 30 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /EtOH (0,1% ДЭА)=60:40; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 254 нм; Температура: 40°C.
Промежуточное соединение 75-P2		
Промежуточное соединение 76-P1		Колонка: Daicel ChiralPak OZ-H 250 мм x 20 мм В.Д., 5 мкм; Подвижная фаза: CO ₂ /MeOH (0,2% NH ₃ (7М раствор в MeOH))=80:20; Скорость потока: 50 г/мин; Длина волны: УФ 214 нм; Температура: 35°C
Промежуточное соединение 76-P2		

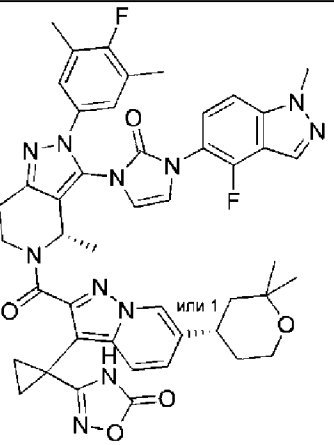
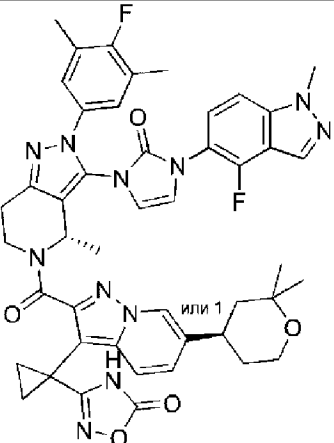
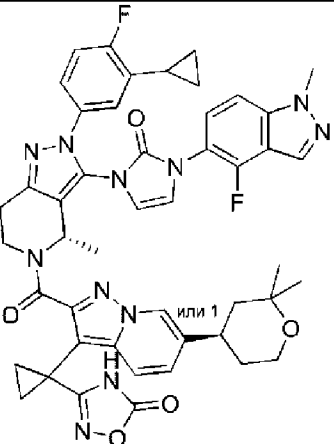
[00719] Пример 79: Синтез соединений 79-103

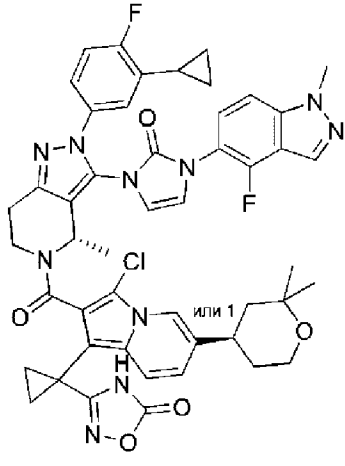
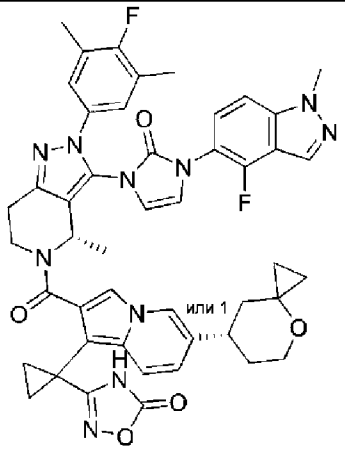
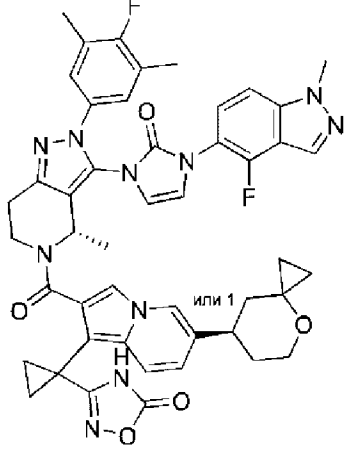
[00720] Соединения в таблице 28 получают по методике Соединения 2.

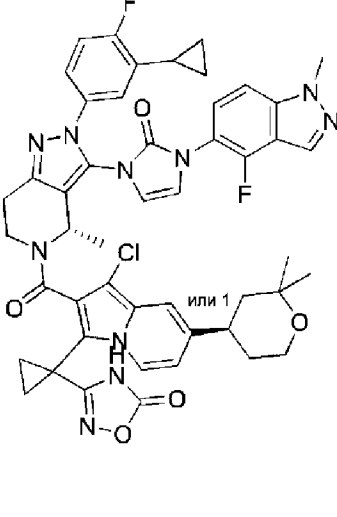
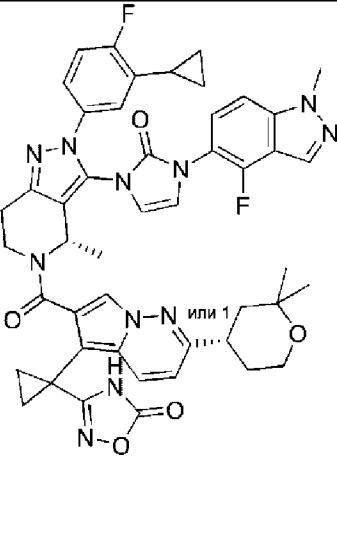
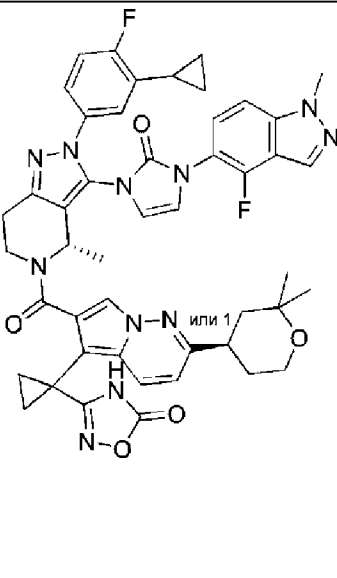
Таблица 28

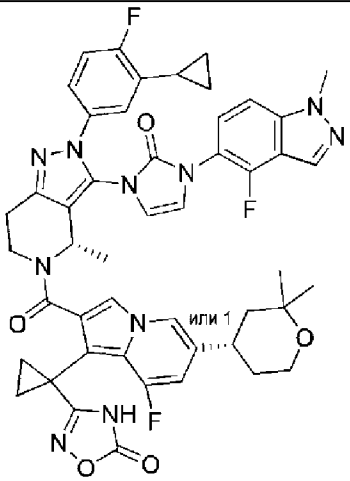
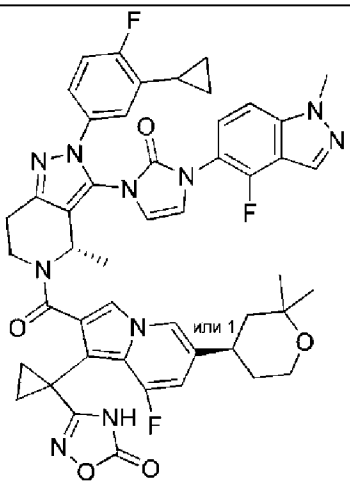
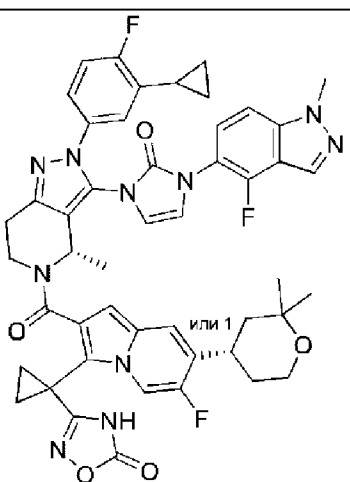
Название	Структура	Данные ¹ H ЯМР и/или ЖХ/МС
----------	-----------	---------------------------------------

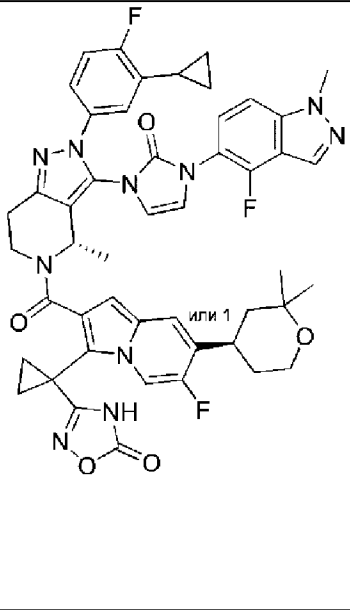
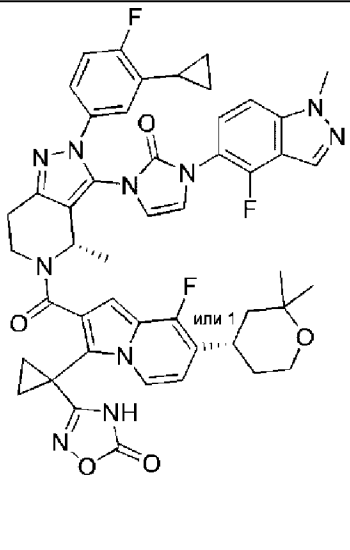
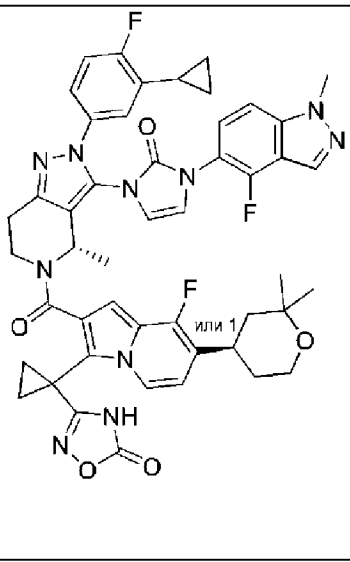
Соединение 79 (из Промежуточного соединения 62 и 28-P2)		МС: $m/z=852,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (с, 1H), 8,36-8,29 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 1H), 7,58-7,46 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,13 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,87-6,81 (м, 2H), 5,32 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 3,11 (с, 1H), 2,78-2,74 (м, 3H), 2,29-2,19 (м, 9H), 2,01-1,92 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,33 (с, 6H), 0,89-0,86 (м, 4H).
Соединение 80 (из Промежуточного соединения 64 и 28-P2)		МС: $m/z=925,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,97 (с, 1H), 8,29-8,25 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,74-7,57 (м, 5H), 7,44 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,13-6,95 (м, 2H), 6,85 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,69 (м, 1H), 4,98-4,79 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 2,92-2,73 (м, 4H), 1,71-1,19 (м, 17H).
Соединение 81 (из Промежуточного соединения 64 и 31-P2)		МС: $m/z=925,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,05 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,13-8,10 (м, 1H), 7,74-7,42 (м, 5H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 6,95-6,84 (м, 1H), 6,70 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,68-5,67 (м, 1H), 5,02-4,81 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,70 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 2,97-2,89 (м, 2H), 2,72-2,67 (м, 2H), 1,71-1,17 (м, 17H).

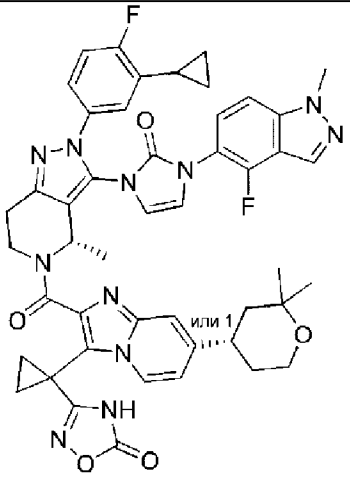
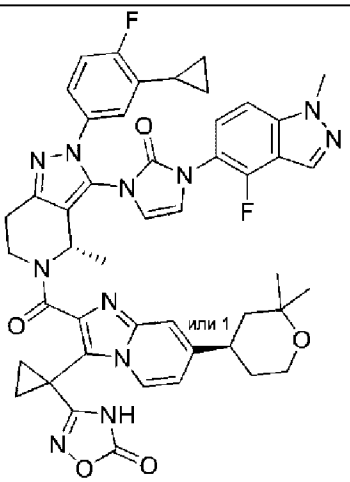
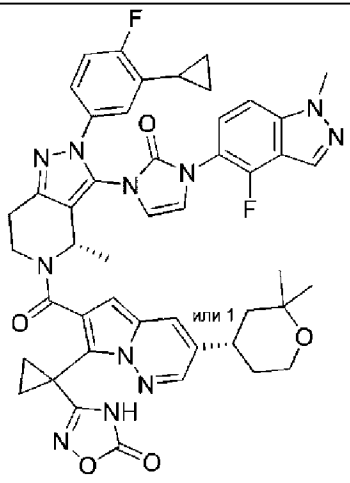
Соединение 82 (из Промежуточного соединения 3 и 65-P1)		МС: $m/z=870,3$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,71 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,17-7,08 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,69 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,00-4,80 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,04 (с, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 1,78-1,65 (м, 2H), 1,62-1,47 (м, 4H), 1,40-1,30 (м, 4H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (с, 3H).
Соединение 83 (из Промежуточного соединения 3 и 65-P2)		МС: $m/z=870,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,92 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,70 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,17-7,08 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,69 (кв, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,00-4,80 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 4,04 (с, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,61-1,47 (м, 4H), 1,39-1,30 (м, 4H), 1,28 (с, 3H), 1,20 (с, 3H).
Соединение 84 (из Промежуточного соединения 59 и 65-P2)		МС: $m/z=882,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,92 (с, 1H), 8,58-8,54 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,74-7,62 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,10 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 7,01-6,88 (м, 2H), 5,71-5,60 (м, 1H), 4,10-4,08 (м, 3H), 3,73-3,71 (м, 2H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,13-3,02 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,08-2,06 (м, 2H), 1,71

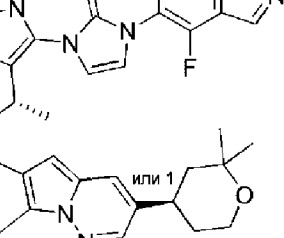
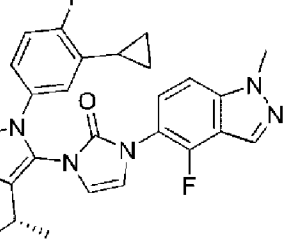
		(с, 3H), 1,61-1,56 (м, 3H), 1,39-1,31 (м, 4H), 1,26-1,24 (м, 3H), 1,22-1,14 (м, 3H), 1,00 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 0,65 (д, $J=15,6$ Гц, 2H).
Соединение 85 (из Промежуточного соединения 59 и 66)		МС: $m/z = 915,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 - 8,24 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,71-7,63 (м, 2H), 7,61-7,41 (м, 2H), 7,28 (с, 2H), 7,10 (с, 1H), 7,04-6,98 (м, 2H), 5,72 (д, $J=21,2$ Гц, 1H), 4,10 (д, $J=14,2$ Гц, 3H), 3,72 (с, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,08 (с, 2H), 1,72-1,51 (м, 7H), 1,38-1,20 (м, 11H), 0,93-0,89 (м, 2H), 0,64 (с, 2H).
Соединение 86 (из Промежуточного соединения 3 и 68-P1)		МС: $m/z = 867$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,27-7,87 (м, 2H), 7,72-7,25 (м, 4H), 7,21-7,09 (м, 2H), 7,01-6,49 (м, 3H), 5,38-5,10 (м, 1H), 4,20-4,02 (м, 3H), 4,01-3,41 (м, 3H), 3,23-2,69 (м, 3H), 2,28 (д, $J=8,3$ Гц, 7H), 1,62-1,18 (м, 11H), 0,91-0,40 (м, 4H).
Соединение 87 (из Промежуточного соединения 3 и 68-P2)		МС: $m/z = 867$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,26-7,98 (м, 2H), 7,67-7,23 (м, 4H), 7,17 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,95-6,56 (м, 3H), 5,34-5,07 (м, 1H), 4,11 (д, $J=10,2$ Гц, 3H), 4,01-3,53 (м, 3H), 3,08-2,72 (м, 3H), 2,28 (д, $J=5,2$ Гц, 7H), 1,49-1,26 (м, 11H), 0,86-0,43 (м, 4H).

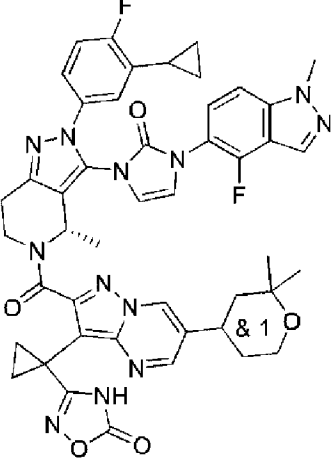
Соединение 88 (из Промежуточного соединения 59 и 67)		МС: $m/z=915,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,17 - 8,08 (м, 2H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,26-7,07 (м, 3H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,91-6,90 (м, 1H), 6,82-6,67 (м, 2H), 5,91-5,89 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 3H), 3,87-3,79 (м, 2H), 3,60-3,47 (м, 2H), 3,12-2,65 (м, 3H), 2,18-2,01 (м, 2H), 1,76-1,47 (м, 8H), 1,35-1,25 (м, 8H), 1,01-0,95 (м, 2H), 0,69-0,65(м, 2 H).
Соединение 89 (из Промежуточного соединения 59 и 70-P1)		МС: $m/z=882,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,28 - 8,22 (м, 1H), 7,99-7,97 (м, 2H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,50-7,48(м,1H), 7,28 -7,26 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 6,96-6,82 (м, 3H), 5,63-5,62 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,71-3,69 (м, 2H), 3,15-3,13 (м, 2H), 2,85-2,65 (м, 3H), 2,06-2,05 (м, 1H), 1,75-1,50 (м, 8H), 1,30-1,17 (м, 9H), 1,01-0,92 (м, 2H), 0,62-0,60 (м, 2 H).
Соединение 90 (из Промежуточного соединения 59 и 70-P2)		МС: $m/z=882,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,89 (ш, 1H), 8,32-8,19 (м, 1H), 8,03-7,93 (м, 2H), 7,71-7,52 (м, 1H), 7,49-7,38 (м, 1H), 7,34-7,17 (м, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,01-6,78 (м, 3H), 5,63 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,78-3,62 (м, 2H), 3,22-3,01 (м, 2H), 2,93-2,55 (м, 3H), 2,06 (с, 1H), 1,84-1,36 (м, 8H), 1,30 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,25 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,04-0,85 (м, 2H), 0,72-0,54 (м, 2H).

Соединение 91 (из Промежуточного соединения 59 и 73-P1)		МС: $m/z=899,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 8,30 - 8,23 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,29 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,98-6,94 (м, 2H), 6,70 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 5,65 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,17 (с, 2H), 2,91 (с, 1H), 2,70 (с, 2H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,47 (с, 4H), 1,32 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,25-1,18 (м, 8H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,70-0,59 (м, 2H).
Соединение 92 (из Промежуточного соединения 59 и 73-P2)		МС: $m/z=899,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,88 (ш, 1H), 8,30-8,24 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,29-7,27 (м, 2H), 7,10 (с, 1H), 6,95 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,73 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 5,65 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 2,90 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 2,06 (с, 2H), 1,73 (с, 2H), 1,49-1,45 (м, 5H), 1,33 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,25-1,19 (м, 8H), 1,01-0,98 (м, 2H), 0,63 (с, 2H).
Соединение 93 (из Промежуточного соединения 59 и 74-P1)		МС: $m/z=899,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18-8,11 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 3H), 7,29-7,10 (м, 2H), 7,01-6,91 (м, 2H), 6,76 (д, $J=38$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 5,86-5,84 (м, 1H), 5,12-5,08 (м, 1H), 4,98-4,94 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,10 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,92-3,77 (м, 3H), 2,90-2,78 (м, 3H), 2,17-2,06 (м, 2H), 1,84-1,24 (м, 15H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,73-0,68 (м, 2H).

Соединение 94 (из Промежуточного соединения 59 и 74-P2)		МС: $m/z=899,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18-8,11 (м, 2H), 7,52-7,37 (м, 3H), 7,29-7,10 (м, 2H), 7,01-6,91 (м, 2H), 6,76 (д, $J=37,2$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 5,86-5,84 (м, 1H), 5,12-5,08 (м, 1H), 4,98-4,94 (м, 1H), 4,28-4,23 (м, 1H), 4,10 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,92-3,77 (м, 3H), 2,90-2,78 (м, 3H), 2,17-2,06 (м, 2H), 1,84-1,24 (м, 15H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,73-0,68 (м, 2H).
Соединение 95 (из Промежуточного соединения 59 и 71-P1)		МС: $m/z=899,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,04 (ш, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,09 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,77-7,61 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,10-6,91 (м, 2H), 6,78 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,58 (с, 1H), 5,66 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,14-3,94 (м, 4H), 3,79-3,66 (м, 2H), 3,47-3,35 (м, 2H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,61-1,17 (м, 19H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,71-0,59 (м, 2H).
Соединение 96 (из Промежуточного соединения 59 и 71-P2)		МС: $m/z=899,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,04 (ш, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,08 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,76-7,51 (м, 2H), 7,49-7,37 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 7,11-6,91 (м, 2H), 6,78 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 5,71-5,62 (м, 1H), 4,14-3,94 (м, 4H), 3,80-3,72 (м, 2H), 3,45-3,36 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,61-1,20 (м, 19H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,70-0,58 (м, 2H).

Соединение 97 (из Промежуточного соединения 59 и 75-P1)		МС: $m/z=888,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41-8,36 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,29-7,00 (м, 4H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,67 (д, $J=32$ Гц, 1H), 5,88-5,85 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,10 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,19-2,93 (м, 3H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,86-1,25 (м, 16H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,73-0,68 (м, 2H).
Соединение 98 (из Промежуточного соединения 59 и 75-P2)		МС: $m/z=888,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,41-8,36 (м, 1H), 8,18-8,11 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,29-7,00 (м, 4H), 6,95-6,91 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,67 (д, $J=32$ Гц, 1H), 5,88-5,85 (м, 1H), 4,29-4,23 (м, 1H), 4,10 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,19-2,93 (м, 3H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,86-1,25 (м, 16H), 1,03-0,98 (м, 2H), 0,73-0,68 (м, 2H).
Соединение 99 (из Промежуточного соединения 59 и 72-P1)		МС: $m/z=888,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,14 (с, 1H), 8,34-8,14 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 5,68-5,63 (м, 1H), 5,00-4,82 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 3H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,73-0,63 (м, 21H).

Соединение 100 (из Промежуточного соединения 59 и 72-P2)		МС: m/z=888,2 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 12,14 (с, 1H), 8,34-8,14 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,64 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 2H), 7,09 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,99-6,94 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 5,68-5,63 (м, 1H), 5,00-4,82 (м, 1H), 4,11-4,04 (м, 3H), 3,73-3,70 (м, 2H), 3,11-2,98 (м, 2H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,73-0,63 (м, 21H).
Соединение 101 (из Промежуточного соединения 59 и 76-P1)		МС: m/z=882,3 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 12,03 (с, 1H), 8,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,30(с, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,20 (м, 2H), 7,10 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,00-6,92 (м, 2H), 6,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 5,64 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,94-4,74 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,76-3,67 (м, 2H), 3,44-3,30 (м, 2H), 3,18-3,07 (м, 1H), 2,86-2,65 (м, 2H), 2,13-2,01 (м, 1H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,71-1,50 (м, 4H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,19 (с, 3H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,70-0,60 (м, 2H).
Соединение 102 (из Промежуточного соединения 59 и 76-P2)		МС: m/z=882,3 (M+1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 12,03 (с, 1H), 8,61 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,10 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,02-6,90 (м, 2H), 6,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 5,64 (кв, J=6,0 Гц, 1H), 4,93-4,73 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 4,02-3,91 (м, 1H), 3,80-3,61 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 3,19-3,01 (м,

		1H), 2,81-2,63 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 2H), 1,72-1,50 (м, 4H), 1,34 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,26 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,07-0,94 (м, 2H), 0,73-0,55 (м, 2H).
Соединение 103 (из Промежуточного соединения 59 и 77)		МС: $m/z=883,2$ ($M+1$); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,97 (ш, 1H), 9,01-8,98 (м, 1H), 8,69 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 7,65-7,55 (м, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 2H), 7,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,01-6,90 (м, 2H), 5,68-5,64 (м, 1H), 4,97-4,76 (м, 1H), 4,11-4,02 (м, 3H), 3,74-3,71 (м, 2H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,26-3,13 (м, 2H), 2,80-2,67 (м, 2H), 2,08-2,06 (м, 1H), 1,75-1,13 (м, 16H), 1,00-0,94 (м, 2H), 0,67-0,60 (м, 2H).

Пример 80. Анализ активности h-GLP-1.

[00721] Агонистическое действие на GLP-1 человека определяют в клетках HEK293 со стабильной экспрессией GLP-1 человека с помощью динамического набора Cisbio cAMP Gs (№ по каталогу 62AM4PEC) в соответствии с протоколом производителя. Коротко, клетки собирают и ресуспендируют в буфере для анализа, содержащем 0,1% BSA и 0,5 мМ IBMX в концентрации до $2,5 \times 10^5$ клеток/мл. Два мкл 5х раствора соединения и 8 мкл клеточной суспензии добавляют в каждую лунку 384 белого планшета низкого объема для анализа. После 30-минутной инкубации при 37°C, в каждую лунку добавляют 5 мкл рабочего раствора cAMP-d2 и 5 мкл анти-cAMP антитела-криптата и инкубируют при комнатной температуре в течение 1 часа. В качестве стандарта используют серийное разведение cAMP. GLP-1 человека (7-37) используют в качестве положительного контроля, и 10 нМ GLP-1 человека принимают за 100% ответ. Сигналы HTRF считывают при 665 и 615 нм с помощью планшетного ридера EnVision и рассчитывают концентрацию cAMP путем интраполяции к стандартной кривой. Значение EC_{50} тестируемых соединений рассчитывают путем подгонки кривой доза-ответ с использованием 4-параметрической нелинейной регрессии, и относительная EC_{50} представлена в таблице 29.

[00722] Как показано в Таблице 29, соединения проявляют сильное агонистическое действие к h-GLP-1 («А» означает >0 нМ и $\leq 2,0$ нМ; «В» означает $> 2,0$ нМ и $\leq 10,0$ нМ; «С» означает > 100 нМ).

Таблица 29: Действие соединений по заявке на h-GLP-1

№ соединения	Действие на h-GLP-1 (EC ₅₀ , нМ)
1	A
2	A
3	A
4	B
5	A
6	B
7	A
8	A
9	B
10	A
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	A
20	B
21	A
22	B
23	B
24	A
25	C
26	A
27	C
28	B
29	B
30	B
31	C
32	C
33	A

34	C
35	C
36	C
37	C
38	A
39	C
40	A
41	C
42	C
43	C
44	A
45	C
46	B
47	A
48	A
49	A
50	C
51	A
52	C
53	C
54	A
55	C
56	A
57	C
58	A
59	C
60	A
61	B
62	B
63	C
64	C
65	A
66	C
67	A

68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	B
83	A
84	A
85	B
86	A
87	A
88	C
89	B
90	A
91	A
92	A
93	A
94	B
95	C
96	A
97	C
98	B
99	A
100	B
101	C

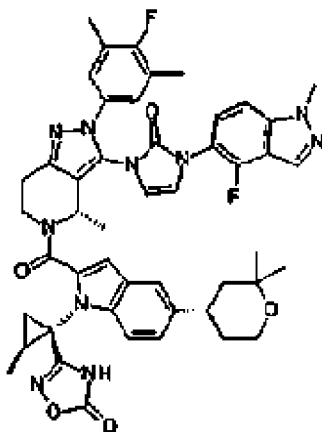
102	A
103	A

Пример 81: Фармакокинетика соединений по заявке

[00723] Соединения по настоящей заявке составляют в 10% ДМСО/10% Cremophor EL/15% ПЭГ400/65% 100 mM глицин-NaOH, pH 10, и вводят через пероральный желудочный зонд (п/о) в дозах 5 или 10 мг на килограмм массы тела крысам SD натошак. Образцы плазмы собирают через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозы. Концентрацию соединения определяют с помощью ЖХ-МС, и параметры фармакокинетики рассчитывают с помощью WinNonlin 8.2 с использованием модели некомпартментного анализа. ФК параметры типовых соединений перечислены в таблице 30.

Таблица 30

№ соединения	П/о параметры			
	Доза (мг/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC (нг.ч/мл)	F (%)
Эталонное соединение 1	10	571	4528	10
19	5	572	2998	26
73	5	1700	10193	90
76	5	962	5321	30
90	5	1370	3338	59
91	5	738	2661	22



Эталонное соединение 1:

Пример 82: Анализ ингибирования OATP1B1

[00724] Клетки НЕК293, сверхэкспрессирующие OATP1B1 человека, используют для определения ингибирующего действия соединений по заявке на транспорт, опосредованный OATP1B1. Клетки высевают с плотностью 400000 клеток на лунку в 24-луночные планшеты. При достижении 80~90% конфлюентности, клетки промывают предварительно подогретым буфером для анализа, и затем предварительно инкубируют с серийно разведенными тестируемыми соединениями или отрицательным контролем (ОК) или положительным ингибитором (ПК, рифампицин) в течение 30 мин с последующей

совместной инкубацией с тем же тестируемым соединением и ОАТР1В1 субстратом эстрадиол 17-β-D-глюкуронидом в течение 10 мин. Клетки промывают предварительно охлажденным буфером и лизируют циклами замораживания-размораживания. После экстракции смесью 4 объемов метанола, концентрацию субстрата определяют ЖХ-МС/МС, и концентрацию белка определяют способом ВСА. Скорость транспорта субстрата U рассчитывают как $U = C_{\text{lysate}} / (P \cdot T)$, где C_{lysate} представляет собой концентрацию субстрата в лизате, P представляет собой концентрацию белка в лизате, и T представляет собой время инкубации. Относительную активность транспорта Y рассчитывают как $Y = U_{\text{TA}} / U_{\text{NC}}$. Значение IC_{50} тестируемых соединений рассчитывают путем подгонки Y к концентрации соединения с использованием 4-параметрической нелинейной регрессии в Prism.

Таблица 31. IC_{50} ОАТР1В1 типовых соединений по заявке

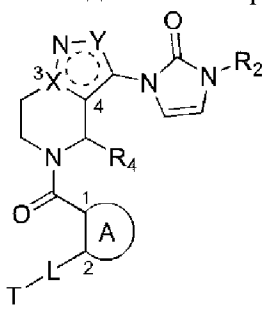
№ соединения	IC_{50} (мкМ)
Эталонное соединение 1	< 1
10	> 1
19	> 1
73	> 1
76	> 1
90	> 1
91	> 1

Эквиваленты

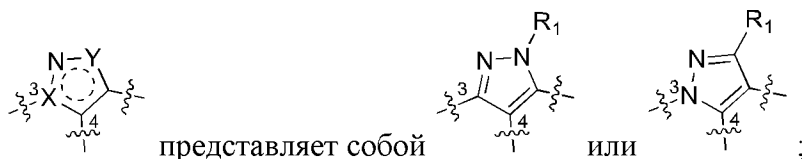
[00725] Специалисты в данной области техники распознают или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретным вариантам осуществления, конкретно описанным в настоящем документе. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



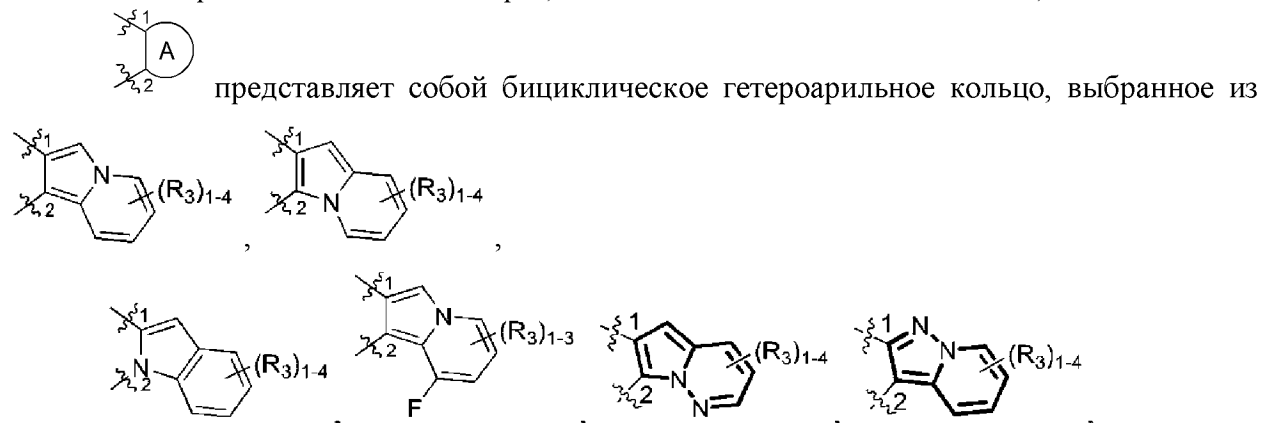
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или таутомер, где:

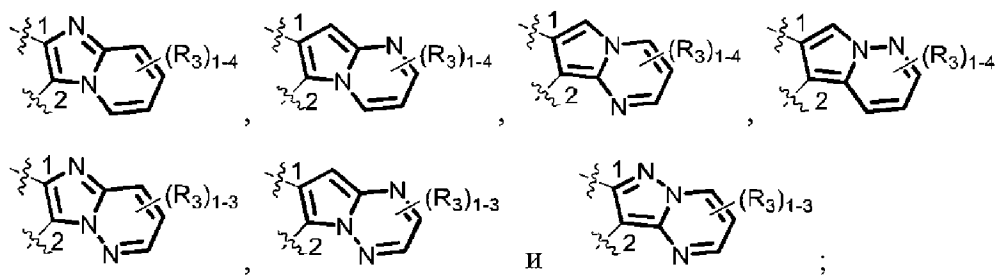


R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ - C_3 - C_6 циклоалкил, $(CR_C R_C)_{0-2}$ -фенил или $(CR_C R_C)_{0-2}$ -гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила), N -(C_1 - C_6 алкила) $_2$, CN, NO_2 и C_3 - C_6 циклоалкила, где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил;

каждый R_C независимо представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил;

R_2 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, фенил, гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила), N -(C_1 - C_6 алкила) $_2$, CN и NO_2 , где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил;





каждый R_3 независимо представляет собой галоген, C_3 - C_{10} циклоалкил, фенил, гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила), N -(C_1 - C_6 алкила) $_2$, CN и NO_2 , где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил, при условии, что по меньшей мере один R_3 представляет собой циклоалкил, фенил, гетероциклил или гетероарил;

R_4 представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, NH -(C_1 - C_6 алкил), N -(C_1 - C_6 алкил) $_2$ или CN;

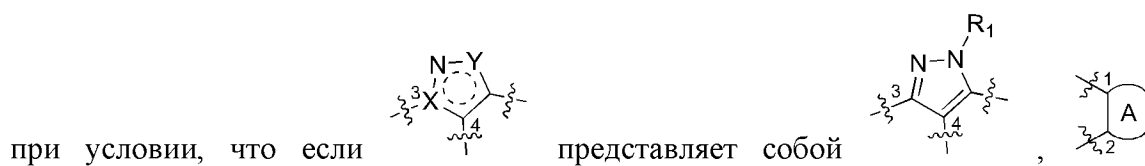
L представляет собой $\begin{array}{c} R_5 \quad R_6 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \end{array}$ или фениленил, где фениленил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси и галогена, или где если фениленил замещен двумя заместителями, присоединенными к соседним атомам углерода в фениленильном кольце, два заместителя, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;

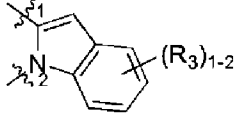
R_5 и R_6 каждый независимо представляет собой H, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH или галоген или R_5 и R_6 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH и галогена; и

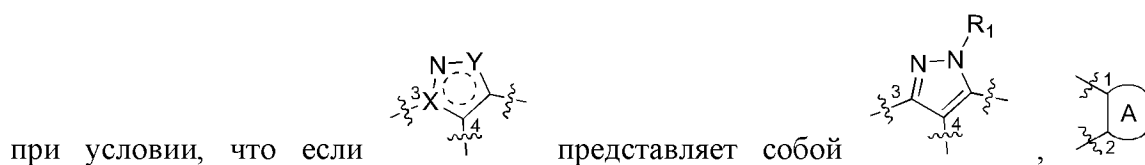
T представляет собой $C(O)OH$, $(CH_2)NHS(O)_2$ -(C_1 - C_6 алкил) или гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероарил необязательно замещен C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 алкокси,

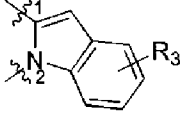
C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галогеном или оксо и если L представляет собой $\begin{array}{c} R_5 \quad R_6 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \end{array}$, T не является $C(O)OH$, или если L представляет собой фениленил, замещенный двумя заместителями, присоединенными к соседним атомом углерода в фениленильном кольце и

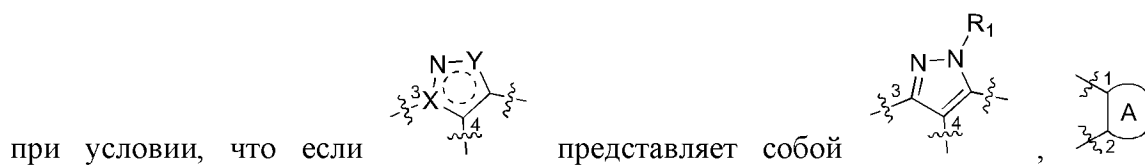
два заместителя, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, Т представляет собой Н,

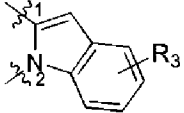


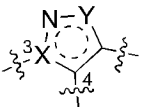
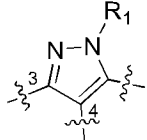
представляет собой , Т представляет собой оксадиазолонил, каждый R_3 независимо представляет собой F, гетероциклил, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где гетероциклил или гетероарил необязательно замещен, L представляет собой  и R_5 и R_6 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, то C_3 - C_6 циклоалкил не замещен;

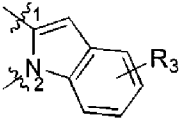


представляет собой , Т представляет собой оксадиазолонил, L представляет собой , R_5 и R_6 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил и R_3 представляет собой гетероциклил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, то R_3 замещен;

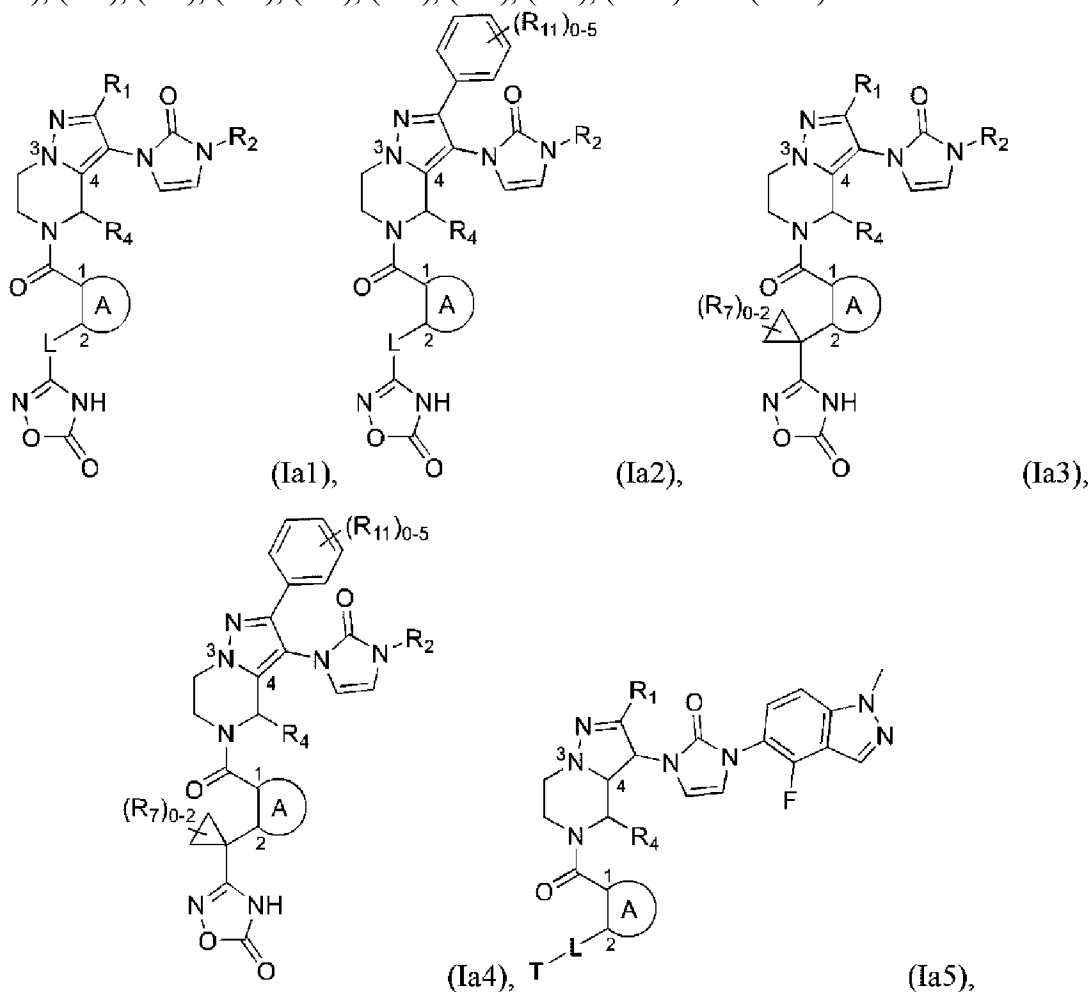


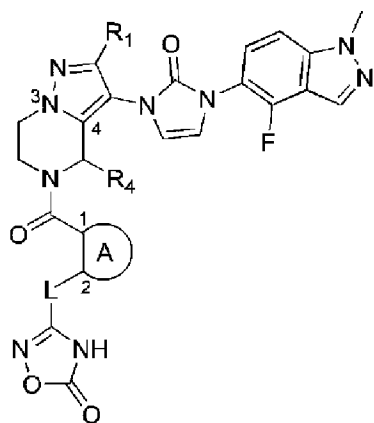
представляет собой , Т представляет собой оксадиазолонил, L представляет собой  и R_5 и R_6 каждый представляет собой метил, то R_3 не является гетероарилом, содержащим одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; и

при условии, что если  представляет собой , ,

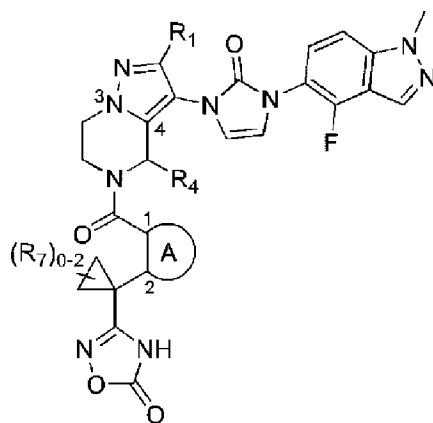
представляет собой , L представляет собой , R₅ и R₆ каждый представляет собой H и R₃ представляет собой гетероцикл, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, то R₃ замещен.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет структуру формулы (Ia1), (Ia2), (Ia3), (Ia4), (Ia5), (Ia6), (Ia7), (Ia8), (Ia9), (Ia10) или (Ia11):

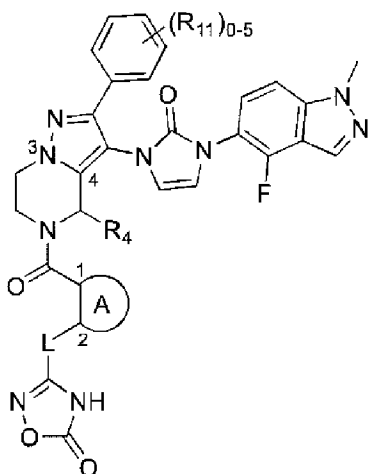




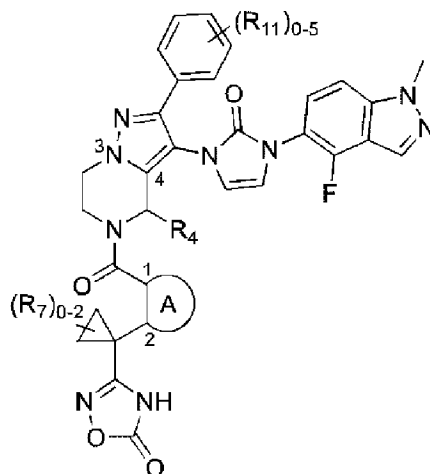
(Ia6),



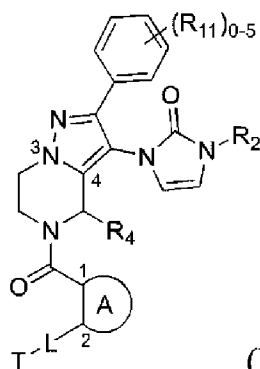
(Ia7),



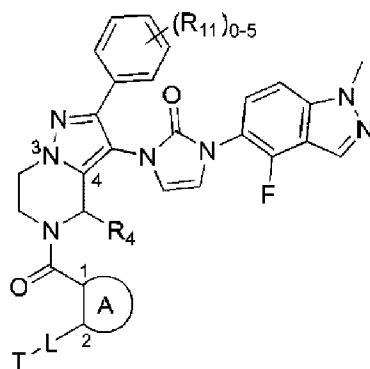
(Ia8),



(Ia9),



(Ia10) или



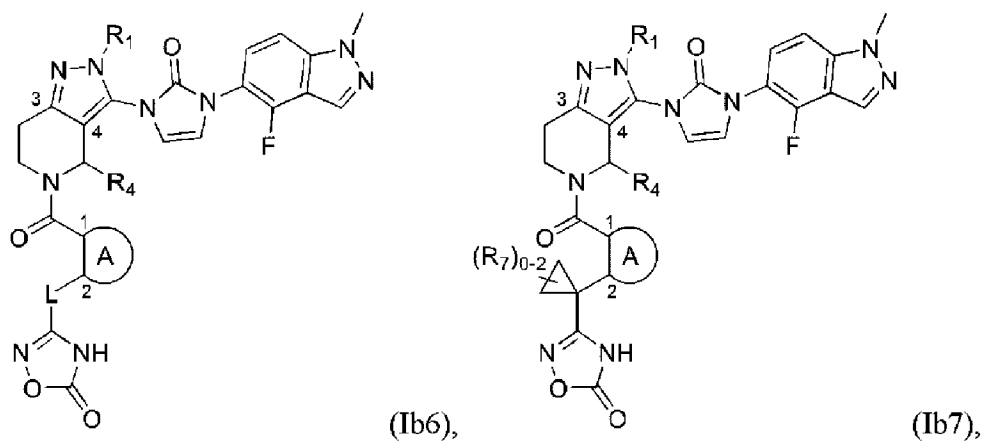
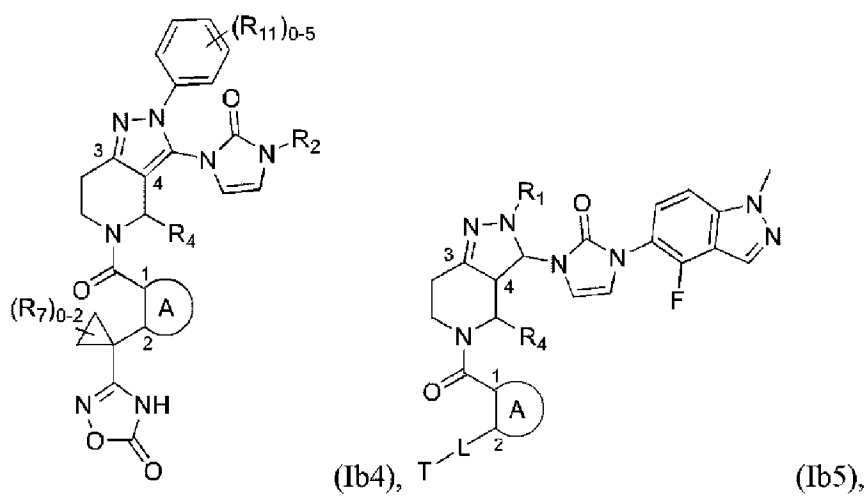
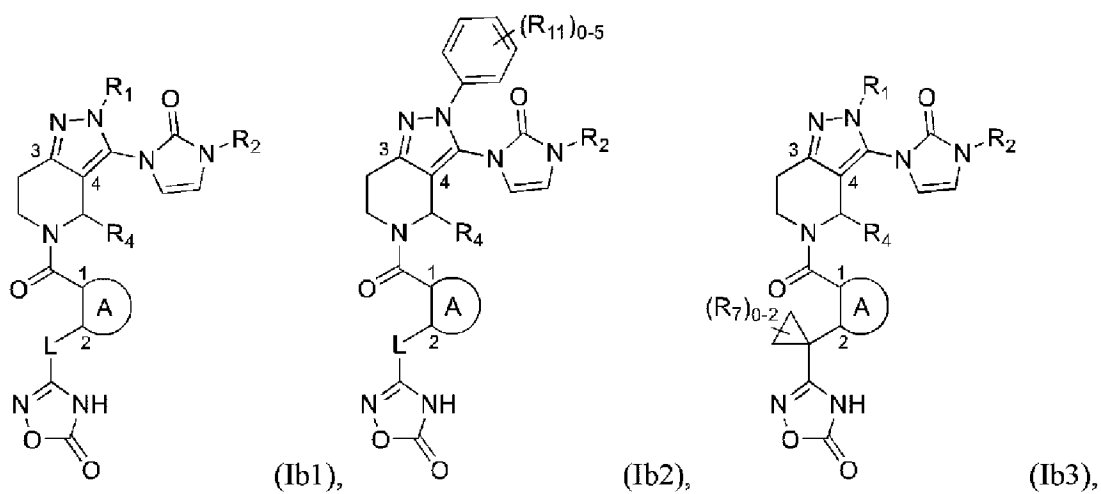
(Ia11),

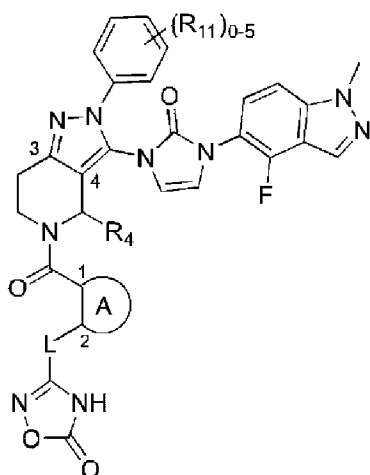
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или таутомер, где:

каждый R_7 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH или галоген; и

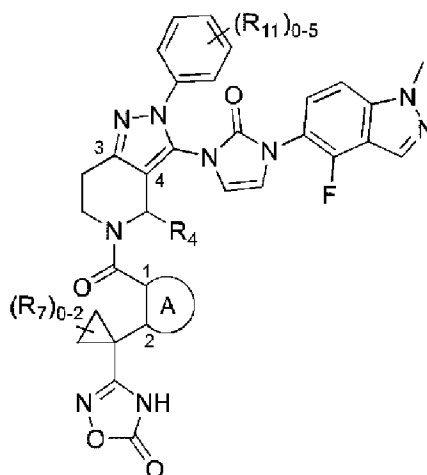
каждый R_{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галоген, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкил), N -(C_1 - C_6 алкил) $_2$, CN, NO_2 или C_3 - C_6 циклоалкил.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет структуру формулы (Ib1), (Ib2), (Ib3), (Ib4), (Ib5), (Ib6), (Ib7), (Ib8), (Ib9), (Ib10) или (Ib11):

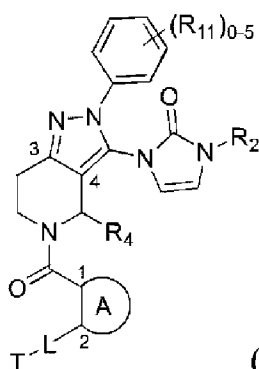




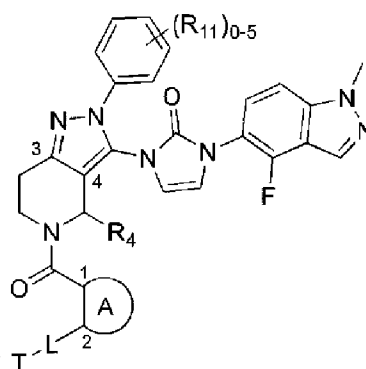
(Ib8),



(Ib9),



(Ib10) или



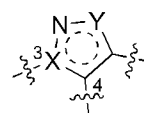
(Ib11),

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или таутомер, где:

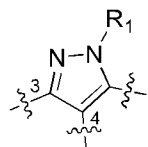
каждый R_7 независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH или галоген; и

каждый R_{11} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галоген, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкил), N -(C_1 - C_6 алкил) $_2$, CN, O_2 или C_3 - C_6 циклоалкил.

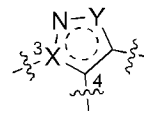
4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что



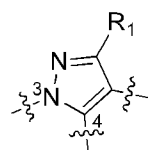
представляет собой



5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что



представляет собой



6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_1 представляет собой

$(CR_C R_C)_{0-2}$ -фенил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN, NO_2 и C_3-C_6 циклоалкила.

7. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_1 представляет собой фенил необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN, NO_2 и C_3-C_6 циклоалкила.

8. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}-C_3-C_6$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN, NO_2 и C_3-C_6 циклоалкила, где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил.

9. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_1 представляет собой C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN, NO_2 и C_3-C_6 циклоалкила, где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_1 представляет собой циклогексил или бициклопентанил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN, NO_2 и C_3-C_6 циклоалкила.

11. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что R_1 представляет собой $(CR_C R_C)_{0-2}$ -гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где циклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN, NO_2 и C_3-C_6 циклоалкила.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что R_1 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из прямого C_1-C_4 алкила или разветвленного C_3-C_4 алкила, прямого C_1-C_4 галогеналкила или разветвленного C_3-C_4 галогеналкила, прямого C_1-C_4 алкокси или разветвленного C_3-C_4 алкокси, прямого C_1-C_4 галогеналкокси или разветвленного C_3-C_4 галогеналкокси и галогена.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_2 представляет собой C_3-C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$,

$N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 , где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил.

14. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_2 представляет собой бициклооктанил замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

15. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

16. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, отличающееся тем, что гетероциклил или гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

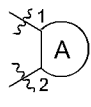
17. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероциклил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

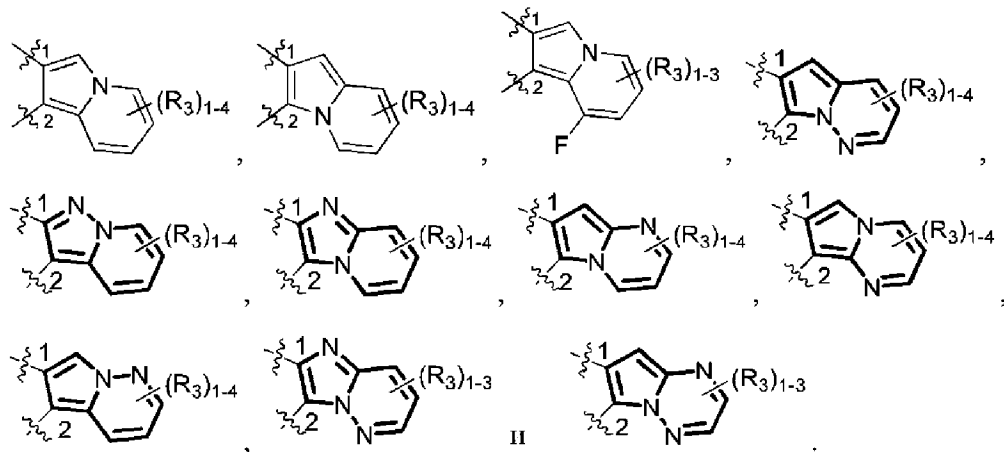
18. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_2 представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

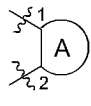
19. Соединение по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R_2 представляет собой индазолил или имидазопиридинил, каждый из которых необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, необязательно замещенного C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

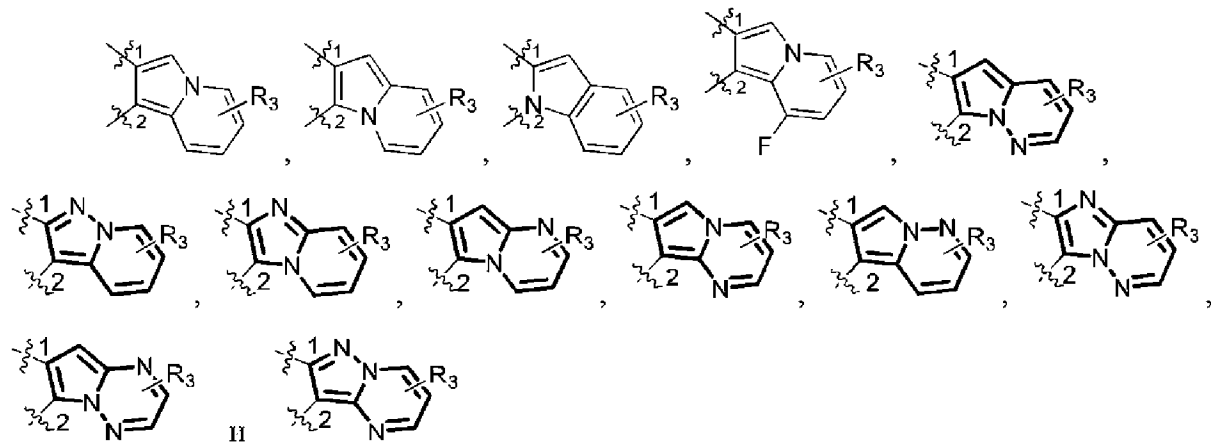
20. Соединение по любому из пп. 1-19, отличающееся тем, что R_2 замещен одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из прямого C_1-C_4 алкила или разветвленного C_3-C_4 алкила, прямого C_1-C_4 галогеналкила или разветвленного C_3-C_4

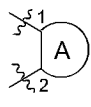
галогеналкила, прямого C₁-C₄ алкокси или разветвленного C₃-C₄ алкокси, прямого C₁-C₄ галогеналкокси или разветвленного C₃-C₄ галогеналкокси и галогена.

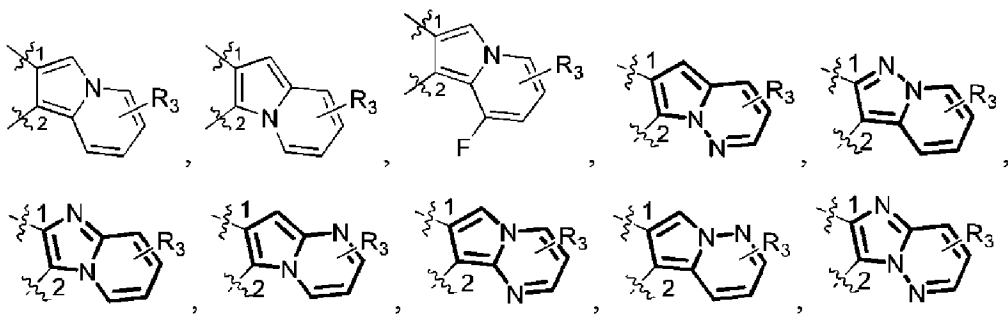
21. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой бициклическое гетероарильное кольцо, выбранное из



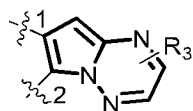
22. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



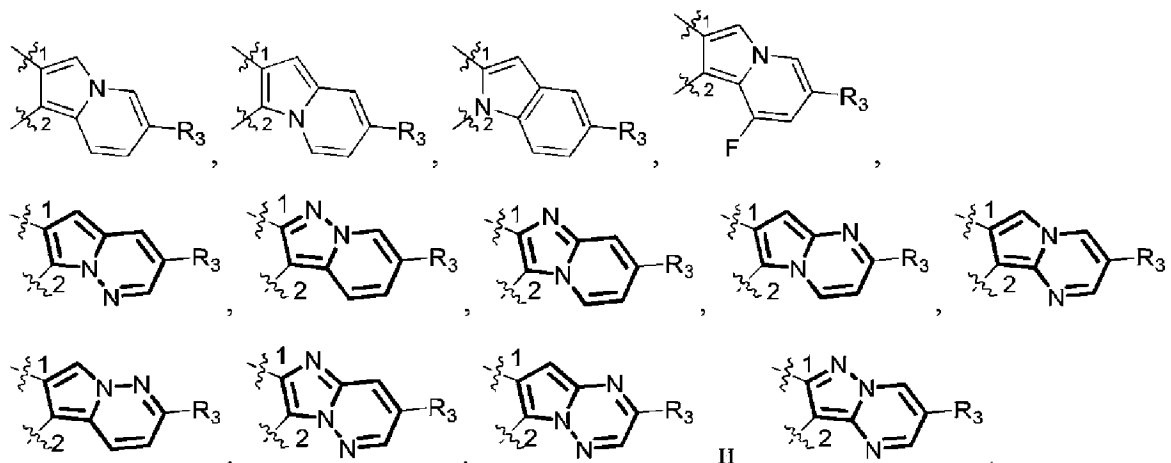
23. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



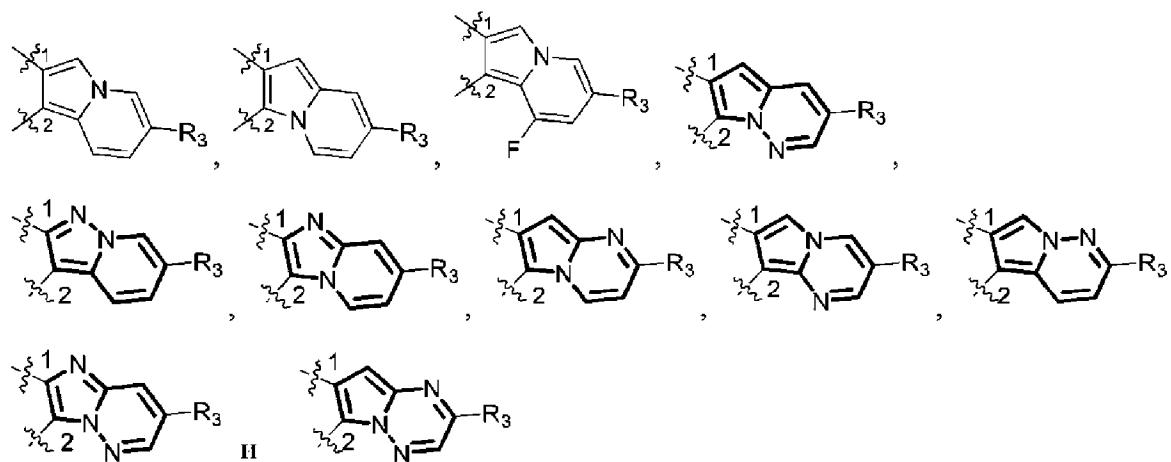
и



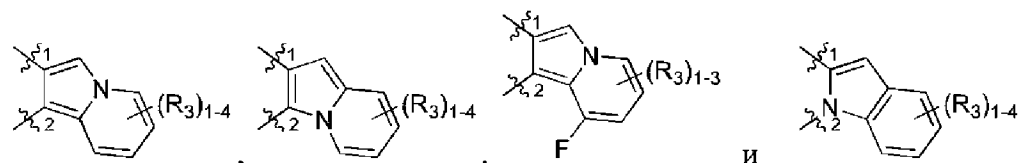
24. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



25. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из

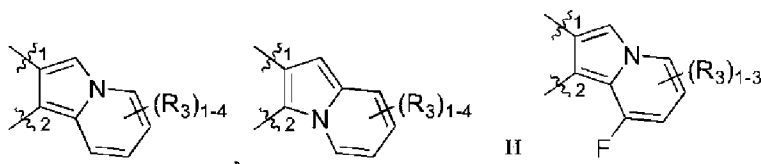


26. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из

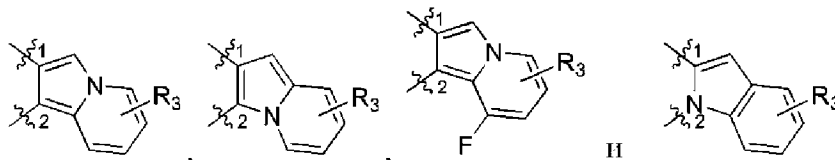


27. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет

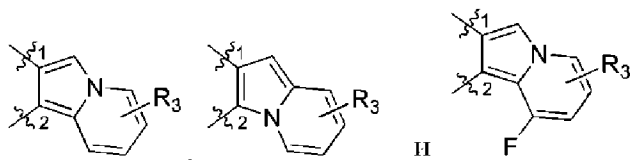
собой гетероарильное кольцо, выбранное из



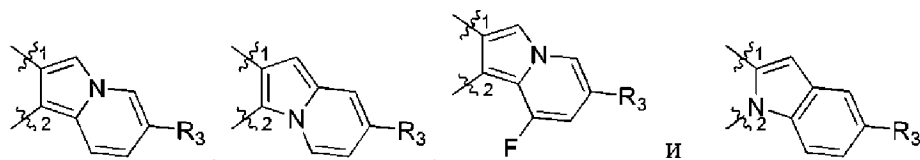
28. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



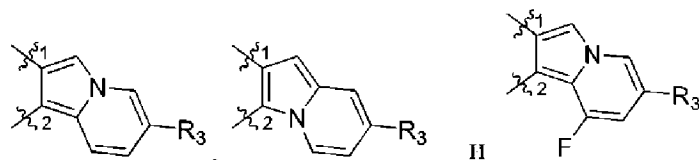
29. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



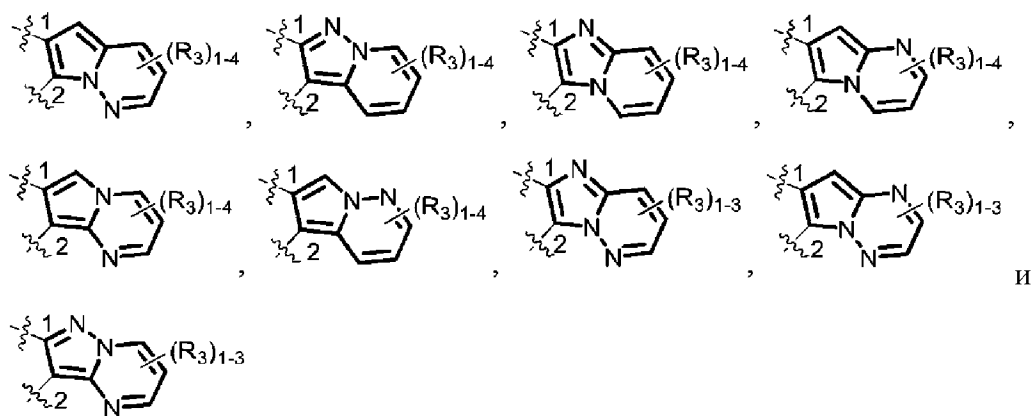
30. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



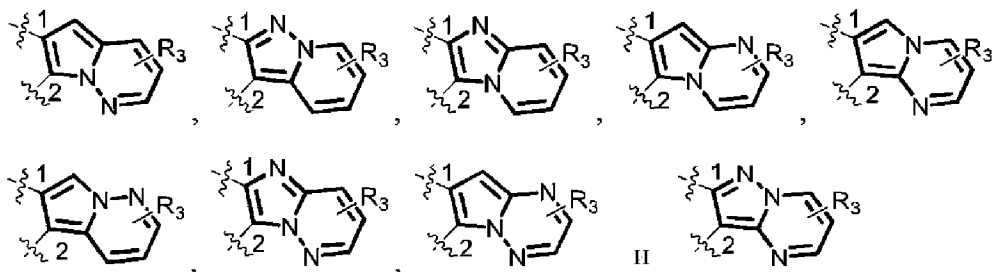
31. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из

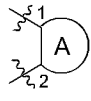


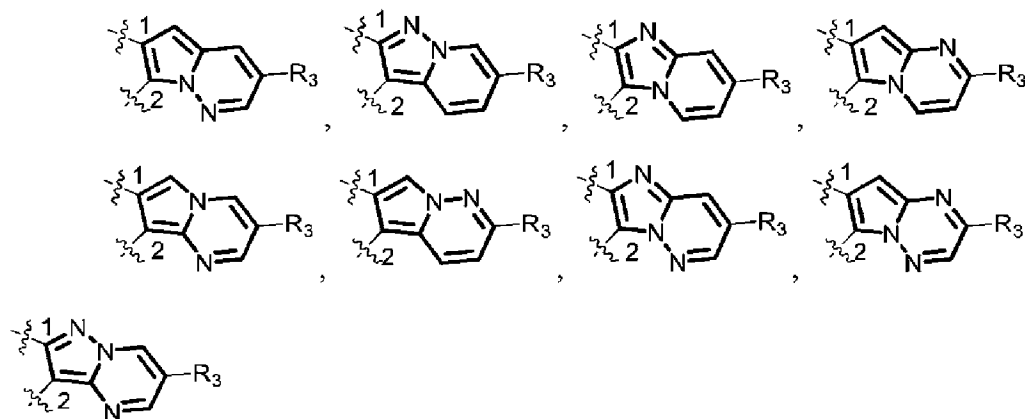
32. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



33. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



34. Соединение по любому из пп. 1-20, отличающееся тем, что  представляет собой гетероарильное кольцо, выбранное из



35. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_3 представляет собой C_3 - C_{10} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , NH -(C_1 - C_6 алкила), $N(C_1$ - C_6 алкила) $_2$, CN и NO_2 , где циклоалкил представляет собой спиро-, мостиковый или моно-циклоалкил.

36. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_3 представляет собой фенил необязательно замещенный одним или несколькими

заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

37. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероцикл, содержащий одно или два 3-6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

38. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_3 представляет собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

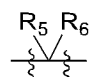
39. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_3 представляет собой гетероарил, содержащий одно или два 5- или 6-членных кольца и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

40. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_3 представляет собой пиридил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из N, O и S, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогена, NH_2 , $NH-(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $N(C_1-C_6 \text{ алкила})_2$, CN и NO_2 .

41. Соединение по любому из пп. 1-34, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_3 замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из прямого C_1-C_4 алкила или разветвленного C_3-C_4 алкила, прямого C_1-C_4 галогеналкила или разветвленного C_3-C_4 галогеналкила, прямого C_1-C_4 алкокси или разветвленного C_3-C_4 алкокси, прямого C_1-C_4 галогеналкокси или разветвленного C_3-C_4 галогеналкокси и галогена.

42. Соединение по любому из пп. 1-41, отличающееся тем, что R_4 представляет собой прямой C_1-C_6 алкил или разветвленный C_3-C_6 алкил.

43. Соединение по любому из пп. 1-42, отличающееся тем, что L представляет собой



44. Соединение по любому из пп. 1-42, отличающееся тем, что L представляет собой фениленил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси и галогена.

45. Соединение по любому из пп. 1-42, отличающееся тем, что L представляет собой фениленил, замещенный двумя заместителями, присоединенными к соседним атомом углерода в фениленильном кольце, где два заместителя, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S.

46. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что R_5 и R_6 каждый представляет собой H.

47. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что один из R_5 и R_6 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 галогеналкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH или галоген.

48. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что R_5 и R_6 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_6 циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH и галогена.

49. Соединение по любому из пп. 1-45, отличающееся тем, что R_5 и R_6 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH и галогена.

50. Соединение по любому из пп. 1-49, отличающееся тем, что T представляет собой $C(O)OH$.

51. Соединение по любому из пп. 1-49, отличающееся тем, что T представляет собой $(CH_2)NHS(O)_2-(C_1-C_6 \text{ алкил})$.

52. Соединение по любому из пп. 1-49, отличающееся тем, что T представляет собой гетероарил, содержащий одно 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогеном или оксо.

53. Соединение по любому из пп. 1-49, отличающееся тем, что T представляет собой гетероарил, содержащий одно 5-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогеном или оксо.

54. Соединение по любому из пп. 1-49, отличающееся тем, что T представляет собой гетероарил, содержащий одно 6-членное кольцо и 1-3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный C_1-C_6 алкилом, C_1-C_6 галогеналкилом, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкокси, OH, галогеном или оксо.

55. Соединение по любому из пп. 1-49, отличающееся тем, что T представляет собой гетероарил, выбранный из оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, оксадиазолила, тиадиазолила, оксадиазолонила и тиадиазолонила, каждый из которых

необязательно замещен C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, ОН, галогеном или оксо.

56. Соединение по любому из пп. 1-49, отличающееся тем, что Т представляет собой оксадиазолонил, необязательно замещенный C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкокси, ОН и галогеном.

57. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение выбрано из таблицы А.

58. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, стереоизомер или таутомер, и фармацевтически приемлемый разбавитель, носитель или эксципиент.

59. Способ лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1, или модулирования рецептора GLP-1, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 58.

60. Способ по п.59, отличающийся тем, что заболевание или нарушение выбрано из диабета, диабетического осложнения, ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, избыточной массы тела, гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, атеросклероза, гипертензии, ишемической болезни сердца, застойной сердечной недостаточности, сердечной аритмии, инфаркта головного мозга, инсульта, заболевания печени, неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), неалкогольного стеатогепатита (NASH), деменции, болезни Паркинсона и диабетической нефропатии.

61. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, стереоизомер или таутомер или фармацевтическая композиция по п. 58 для применения в способе лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1 или модулирования рецептора GLP-1.

62. Применение соединения по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, стереоизомера или таутомера или фармацевтической композиции по п. 58 в производстве лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного рецептором GLP-1, или для модулирования рецептора GLP-1.